Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung mit Lehrstuhl submikroskopische Pathologie
und Neuropathologie (Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

Benigne infantile spinale Muskelatrophie Kugelberg - Welander - Syndrom oder Krankheitseinheit ?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MARGOT GUBISCH
aus Rottweil

1978

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung mit Lehrstuhl submikroskopische Pathologie
und Neuropathologie (Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

Benigne infantile spinale Muskelatrophie Kugelberg - Welander - Syndrom oder Krankheitseinheit ?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MARGOT GUBISCH
aus Rottweil
1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. J. Mallach

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schlote

Gesamtherstellung: **aku** - Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet !

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0019

Mein ganz herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Schlote für die Überlassung des Themas, die intensive Beratung und bereitwillige Hilfe bei der Bewertung der einzelnen Befunde und Abfassung dieser Arbeit.

Dem Chefarzt des Bürgerhospitals Stuttgart, dem Direktor der Universitätskinderklinik Tübingen und dem Direktor der Abteilung für Entwicklungsstörungen im Kindesalter an der Universitätskinderklinik Tübingen, bin ich für die Überlassung der Krankengeschichten ebenfalls dankbar.

Herrn Prof. Dr. med. J. Peiffer, Direktor des Instituts für Hirnforschung der Universität Tübingen, danke ich für die Überlassung der histologischen Befunde und Präparate zur Auswertung.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	2
2.	Methodik	4
3.	Darstellung der eigenen Fälle (jeweils ein Fall)	5
4.	Diskussion	43
4.1	Klinische Differentialdiagnose	43
4.2	Morphologische Differentialdiagnose	50
4.2.1	Lichtmikroskop	50
4.2.2	Elektronenmikroskop	56
4.3	Diskussion der eigenen Fälle	59
5.	Schlußdiskussion	64
5.1	Nosologische Schlußfolgerungen auf Grund der klinischen Befunde	64
5.2	Nosologische Schlußfolgerungen auf Grund der morphologischen Befunde	67
6.	Zusammenfassung	69
7.	Literaturverzeichnis	71
8.	Lebenslauf	77

Abkürzungen

ALD	Aldolase
ASR	Achillessehnenreflex
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSR	Bizepssehnenreflex
BWS	Brustwirbelsäule
CPK	Creatininphosphokinase
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
GOT	Glutamat- Oxalacetat- Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
HBDH	Alpha- Hydroxy- Butyrat- Dehydrogenase
KWK	Kugelberg- Welandersche Krankheit
LAP	Leucin- Amino- Peptidase
LDH	Lactat- Dehydrogenase
LWS	Lumbalwirbelsäule
MAP	Muskelaktionspotential
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PMD	Progressive Muskeldystrophie
PSR	Patellarsehnenreflex
SD	Semidünnschnitt
SMA	Spinale Muskelatrophie
WHK	Werdnig- Hoffmannsche Krankheit

1. Einleitung

In dieser Arbeit werden fünf Patienten vorgestellt, bei denen eine "Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica" oder auch "Hereditäre, neurogene, proximale Amyotrophie, Typ Kugelberg-Welander" diagnostiziert wurde.

Diese Krankheit gehört in die Gruppe der spinalen Muskelatrophien und wurde lange Zeit als gutartige Variante der infantilen, progressiven spinalen Muskelatrophie, Typ Werdnig- Hoffmann betrachtet.

Als solche wird sie als hereditäres Leiden, das in früher Kindheit oder Jugend beginnt, meist vom Beckengürtel ausgeht und von dort oft in Jahrzehnte dauerndem Prozess allmählich auf die übrige Muskulatur übergeht, beschrieben. Die Muskelschwäche und Atrophien manifestieren sich hauptsächlich in Beckengürtel und Oberschenkel. Sensibilitätsstörungen finden sich nicht, jedoch Muskelfaszikulationen und gelegentlich auftretende Pseudohypertrophien der Waden und anderer Muskeln.

Dieses von WOHLFAHRT et al. (1955) und KUGELBERG und WELANDER (1956) beschriebene klassische Konzept der juvenilen, benignen, spinalen Muskelatrophie hat sich in der Zwischenzeit jedoch als keineswegs ausreichend erwiesen, alle bisher bekannten Fälle klinisch einzuordnen.

Dementsprechend wurden viele Versuche gemacht, dieses Krankheitsbild durch terminologische Zusätze genauer zu definieren (eine Zusammenstellung findet sich bei NAMBA 1970) und durch zusammenfassende Darstellung veröffentlichter Fälle nosologisch exakt zu umreißen (COTTON 1965, SMITH und PATEL 1965, BECKER 1966, NAMBA et al. 1970, EMERY 1971).

Dabei lassen sich unter den Autoren drei Gruppen erkennen:
Die erste, die zwischen Werdnig- Hoffmann und Kugelberg- Welander

fließende Übergänge sieht und jede klinische Einteilung, die auf Beginn oder Verlauf der Krankheit basiert, als forciert ansieht (BYERS und BANKERS 1966, DUNNE und CHUTORIAN 1966, GAMSTORP 1967, GARDNER-MEDWIN et al. 1969, MUNSAT et al. 1969, PROT et SAWICKA 1968, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ 1970), die zweite, die eine genetische und klinische Heterogenität beider Krankheitsbilder annimmt (BECKER 1966, MC. KUSICK 1968, FURKAWA et al. 1969, ZELLWEGER et al. 1969, EMERY 1971, PEARN et al. 1973), und die dritte, die dieser Diskussion dadurch entgeht, indem sie diese Terme meidet und ihre Fälle unter allgemeineren Bezeichnungen wie z. B. proximal betonte, spinale Muskelatrophie, zusammenfaßt.

Diesen Begriff schlägt ZELLWEGER (1972) den Klinikern vor, indem er darauf hinweist, "daß die klassische Lehrbucheinteilung der häufigsten aller spinalen Muskelatrophien, nämlich der proximalen SMA in Werdnig-Hoffmann'sche und Kugelberg-Welander'sche Krankheit nicht mehr genügt, um alle Krankheitsverläufe sinnvoll einzuordnen".

In den neuesten Arbeiten wird dem Rechnung getragen, indem PEARN (1973) eine akute, infantile Form von SMA als homogene, nosologische Einheit von allen übrigen, heterogenen abtrennt, und WIJNGARDEN (1973) nur noch von maligner und benigner, infantilen, spinalen Muskelatrophie spricht.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es nun sein, anhand der eigenen fünf Fälle, die ausführlich dargestellt, differentialdiagnostisch abgeklärt und innerhalb der spinalen Muskelatrophien eingeordnet werden, zu überprüfen, inwieweit die Diagnose und das ursprüngliche nosologische Konzept Mb. Kugelberg-Welander aufrecht erhalten werden kann oder besser durch eine allgemeinere Bezeichnung ersetzt werden sollte.

2. Methodik

Paraffinschnitte: Das bioptisch gewonnene Muskelgewebe unserer 5 Fälle und in einem Fall zusätzlich gewonnenes Nervengewebe, wurde zunächst in phosphatgepuffertem 4 %igem Paraformaldehyd vorfixiert. Ein Teil des Materials wurde nach Dehydrierung mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe in Paraffin eingebettet. Nach Hämatoxylin-, Eosin- und Van Giesonfärbung wurden 15 µdicke Schnitte angefertigt, die anschließend lichtmikroskopisch beurteilt wurden.

Semidünnschnitte: Der andere Teil des vorfixierten Gewebes wurde mit cacodylatgepuffertem 1 %igem Osmiumtetroxid weiterbehandelt und entwässert. Anschließend wurde es für 2 x 10 Minuten in Propylenoxid, für 30 Minuten in mit Propylenoxid verdünntes, 50 %-iges Araldit, für 30 Minuten in mit Propylen verdünntes 75 %iges Araldit und schließlich für 2 Stunden in reines Araldit gebracht. Nach Flacheinbettung in ein Einbettungsmodul (Fa. Medipharm Reinschmidt, Heidelberg) und 48- stündigem Polymerisieren im Brutschrank bei 60° wurden mit dem Ultrotome III LKB 0,5 µdicke Schnitte angefertigt, die mit Toluidinblau gefärbt und ebenfalls unter dem Lichtmikroskop untersucht wurden.

Ultradünnschnitte: Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden die Araldit blöcke zu 300 bis 800 A° dicken Schnitten verarbeitet und mit Uranylazetat (gesättigte alkoholische Lösung) und Bleizitrat nachkontrastiert. Zur Untersuchung wurde das EM 9 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen, verwendet.

3. Darstellung der eigenen Fälle

Fall I: K. V. geb. am 28.2.1958 (E 473/74)

Familienanamnese

In der Familie sind keine ähnlichen Fälle bekannt. Beide Zwillingsbrüder des Patienten sind gesund.

Eigenanamnese

Nach einer 12 Stunden dauernden Geburt kam K. als asphyktisches blaues Baby mit auffallender, generalisierter Muskelhypotonie, Bewußtseinsstörungen und zwei Kephalhämatomen über dem rechten Scheitelbein und dem Os occipitale zur Welt. Es konnte nicht zum Schreien gebracht werden.
Für sicher wurden intracranielle Blutungen angenommen, die zu den Atemstörungenund damit zu einer Bronchitis mit Bronchopneumonie führten. Sie machten einen sechsmonatigen stationären Klinikaufenthalt notwendig, bei dem neben den Atmungsbeschwerden auch Ernährungsschwierigkeiten bestanden. Das Kind zeigte Trinkschwäche und verschluckte sich häufig, sodaß es in den ersten Wochen nur über die Sonde ernährt werden konnte. Bei der Entlassung hatte sich die allgemeine Schwäche nur ganz gering gebessert und das Kind war insgesamt statisch und geistig deutlich retardiert.

In den folgenden 4 Jahren erfolgten häufig Klinikeinweisungen wegen chronischer Bronchitiden und Enteritiden.
Mit 14 Monaten wurde K. zum ersten Mal beim Orthopäden vorgestellt. Auch hier fiel die ungewöhnlich schlaffe Muskulatur und ihre Manifestierung in einer sehr schlechten Sitzhaltung und Hackenknickfüßen auf. Die statische Entwicklungsverzögerung zeigte sich unter anderem darin, daß das Kind zu diesem Zeitpunkt den Kopf noch nicht halten konnte.
Bei einer Röntgenkontrolle der Hüftgelenke wurde ein etwas zu

steil verlaufendes Pfannendach festgestellt und daraufhin eine Gipsschale zum Schlafen, um prophylaktisch ein Höhertreten und Lateralisierung des rechten Femurs zu verhindern, verordnet. Auf eine Dauerfixation durch eine Luxationsschiene wurde im Hinblick auf den geschwächten Bewegungsapparat den Kindes verzichtet.

Ein erstes EMG mit 12 Jahren zeigte keine Besonderheiten. Mit 13 Jahren zog sich K. eine Knöchelfraktur rechts zu und nahm in der anschließenden langen Liegezeit stark an Gewicht zu. (15 kg in einem Jahr.) Danach sei die Spitzfußstellung extrem geworden und hätten die Gangstörungen, bedingt durch das Mißverhältnis zwischen Körpergewicht und verminderter Muskelkraft, zugenommen. Muskelschwund wurde bisher nicht beobachtet. Der Junge selbst gibt an, die Kraft in Armen und Beinen hätte in den letzten Jahren eher zugenommen.

Befund im März 1974

K. ist ein 16-jähriger Junge mit stammbetonter Adipositas und Gynäkomastie. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind noch nicht voll entwickelt. Er besucht das humanistische Gymnasium und zeigt dort gute Leistungen. In psychischer Hinsicht hat er seit 4 Jahren in periodischen Abständen depressive Phasen, in denen er schläfrig, verzweifelt und apathisch ist.

Klinisch- neurologischer Befund: Zunächst fällt die Facies myopathica auf mit einer mittelgradigen Ptosis beiderseits; Backenaufblasen, Stirnrunzeln und Naserümpfen sind insgesamt vermindert, Schulteranheben gegen Widerstand gelingt gut; die übrigen Hirnnerven sind unauffällig. Der Fundus zeigt keine Besonderheit. Das Muskelvolumen scheint allgemein vermindert, jedoch ohne regionale Akzentuierung. Die Pseudohypertrophie an Waden, Oberschenkeln und Oberarmen ist deutlich. Die Lendenlordose ist mäßig ausgeprägt.

Entsprechend ist die grobe Kraft gemindert, wobei die Muskelschwäche an den unteren Extremitäten distal akzentuiert ist. Am schwersten betroffen ist die Dorsalflexion von Fuß und Zehen. Daraus resultiert ein Spitzfuß, bei dem sich jedoch noch keine Kontraktur ausgebildet hat.
Beim Gehen, das über größere Entfernung nur mit einer Hilfsperson möglich ist, zeigt K. einen Steppergang bei seitlichem Kippen des Beckens. (Mehr nach rechts als nach links.)
Aufrichtem aus dem Liegen ist nur durch seitliches Schwungholen möglich. Der Kopf kann in Rückenlage nicht angehoben werden.
Anheben der Arme bis zur Vertikalen ist mit Schwung, bis zur Horizontalen jedoch nicht möglich.
Beiderseits finden sich Scapula alata und eine gute, wenn auch in der Kraft herabgesetzte Fingermotilität.
Bei der Reflexprüfung sind die Eigenreflexe insgesamt nicht auslösbar, der Bauchhautreflex in der oberen Etage nur schwach auslösbar.
Sensibilität und Koordination sind intakt. Finger- Nasen- Versuch und Knie- Hackenversuch gelingen gut, die Halteversuche dagegen nicht.
Faszikulieren wurde nicht beobachtet.

Vegetativer Befund: Bis auf das vermehrte Schlafbedürfnis keine Besonderheiten.

Internistischer Befund: Herz und Lungen grobklinisch unauffällig; RR 130/90 mmHg.

Labordaten: Normale BSG und normales Blutbild, Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen, Fermentaktivitäten, Rheumafaktoren, Serumelektrophorese und Gesamteiweiß im Normbereich, Kreatin im Urin nicht nachweisbar, Kreatinin im Urin mit 123 mg% im Normbereich.

EMG: Es lassen sich sowohl myogene als auch neurogene Veränderun-

gen beobachten, wobei das Ausmaß des Denervierungsprozesses erheblich über das einer primären Myopathie hinausgeht.
Die elektromyographischen Befunde lassen sich im Sinn eines Morbus Kugelberg-Welander als sekundär myopathische Veränderungen bei einem primär peripher neurogenen Prozess erklären.

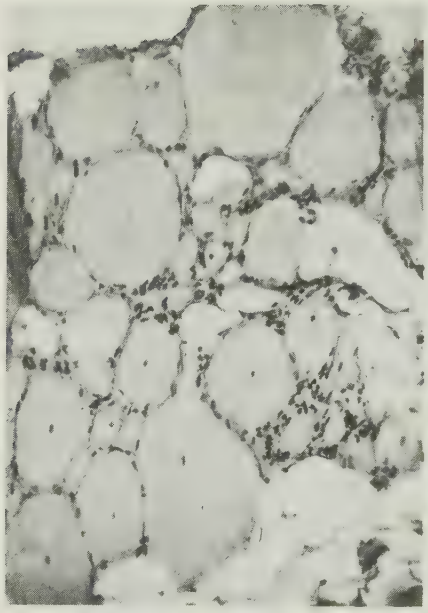
Beurteilung: Nach dem klinischen Bild war in erster Linie an eine Myopathie, möglicherweise Muskeldystrophie mit nur langsamer Progredienz zu denken. Differentialdiagnostisch kam ein Vorderhornprozess im Sinn eines Morbus Kugelberg-Welander in Frage. Da sich im elektromyographischen Befund Veränderungen sowohl im Sinn einer Myopathie als auch im Sinn eines Vorderhornprozesses ergaben wurde eine Muskelbiopsie aus dem Tibialis anterior angeschlossen.

Muskelbefund: Das Biopsiematerial stammt aus dem M. tibialis ant. links. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 16 Jahre 4 Monate alt und von Geburt an krank. Es wurden Hämatoxylin- Eosin- und v. Giesonpräparate angefertigt.
Lichtmikroskopisch finden sich in der eingesandten Muskelbiopsie quer- und längsgetroffene Muskelfasern unterschiedlichen Kalibers. Sie umfassen ausgesprochen atrophische Fasern, die sich zum Teil nur in Form praktisch leerer, kernreicher Sakolemmschläuche darstellen, bis zu ausgeprägt hypertrophischen Formen. Die atrophischen Fasern weisen gruppenförmige Lagerung auf.
Im Querschnitt erscheinen die Muskelfasern abgerundet. Die Myofibrillen sind teilweise unregelmäßig aufgelockert, wobei dies vorallem die Peripherie zu betreffen scheint.
Auffallend ist die Vielzahl eingewanderter, zentraler Kerne, insbesonders in den hypertrophischen Fasern.
Sehr vereinzelt finden sich zentrale Vakuolen, sowie Zeichen von Faseruntergang.
Im Längsschnitt zeigen sich als Zeichen einer absoluten Kernvermehrung, in normalen und hypertrophischen Fasern, lange, meist

zentrale Kernreihen.
Im Bereich atrophischer Fasern erscheinen die Kerne relativ vermehrt und weisen teilweise verdichtete, pyknotische Strukturen auf.
Hinweise auf regenerative Vorgänge finden sich keine.
Der Anteil des interstitiellen Bindegewebes ist deutlich vergrössert und in vielen Bezirken lipomatös umgebaut.
Entzündliche Zellinfiltrate lassen sich nur vereinzelt beobachten.
Gefäße und Nerven erscheinen - soweit vorhanden - unauffällig.

Elektronenmikroskopisch konnte leider nicht untersucht werden, da das Material formolfixiert war und eine elektronenmikroskopische Untersuchung nicht erfolgversprechend schien.

Beurteilung:
Es handelt sich um eine neurogene Muskelatrophie mit diskreten Zeichen regressiver Vorgänge, ausgezeichnet durch das Vorhandensein gruppenförmig angeordneter atrophischer Fasern, mäßig hypertrophischer Fasern und einem ausgeprägten lipomatösen Umbau des Interstitiums.
Das histologische Bild ist mit der klinischen Annahme einer spinalen Muskelatrophie vom Typ eines Kugelberg-Welanders durchaus vereinbar.



Fall I. Querschnitt aus dem Tibialis ant. li.: Gruppe von Muskelfasern unterschiedlicher Faserdicke. Neben normalen und hypertrophisch, abgerundeten Fasern, zwei Bündel kleiner, atrophischer Fasern. Diese sind, als reaktives Zeichen von Faseruntergang, reichlich von mononukleären Zellen umgeben. Viele zentrale Kerne; perimysiale Wucherung des Fettgewebes. v.G. 10/2 x

Abb. 1

Fall I. Muskellängsschnitt mit Fasern normalen und vergrößerten Kalibers. Inmehreren Fasern Kernreihen verschiedener Länge und Lage.
H.-E. 10/2 x

Abb. 2

Fall I. Längs getroffene Muskelfaser mit zentraler Kette proliferierter Muskelkerne. Am Rande einige subsarkolemmäre Kerne. v. G. 25 x

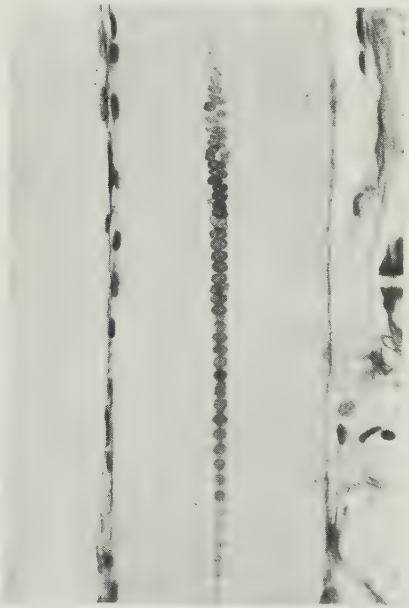


Abb. 3

Fall II: D. U. geb. am 17.6.1972 (bi 193/75)
(E 237/74)

Familienanamnese

Beide Eltern sind gesund. Bei der genetischen Begutachtung fanden sich keine Hinweise auf ein familiäres Leiden.

Eigenanamnese

D. U. ist das 1. und einzige Kind einer 21-jährigen Mutter. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Die Kindsbewegungen blieben ohne besondere Beobachtungen. Bei der Geburt wurden das Gewicht mit 3300 g, die Länge mit 50 cm und der Kopfumfang mit 33,5 cm angegeben.

Zunächst entwickelte sich das Kind völlig unauffällig; zeigte mit 3 Monaten Lächeln und konnte mit 6 Monaten frei sitzen. Ab 9 Monaten setzte eine Entwicklungsverzögerung ein, die der Mutter dadurch auffiel, daß sich das Kind beim Laufenlernen "komisch auf die Beine stellte". Zusätzlich bemerkte sie die relative Bewegungsarmut, die D. zeigte. Freies Stehen wurde erst mit 2 Jahren und 5 Monaten erreicht, freies Gehen ist bis jetzt noch nicht möglich. Zahnentwicklung und Sprachentwicklung verliefen unauffällig.

Zu Beginn des 2. Lebensjahres setzten Ernährungsschwierigkeiten ein, die nur mit viel Geduld zu überwinden waren.

Während eines Heimaturlaubes der Eltern, die beide aus Jugoslavien stammen, wurde d. U. im Alter von 1 3/4 Jahren stationär in ein Soldatenkrankenhaus in Zagreb aufgenommen. Daran schloß sich eine 2-monatige Kur an, bei der der Patient krankengymnastisch betreut wurde.

Danach erfolgte Vorstellung beim Neurologen und Anfertigung eines 1. EMG. Bei der Ableitung aus dem Rectus femoris links, dem Tibialis anterior links und dem Extensor digitorum brevis rechts wurde folgender Befund registriert:

In der Relaxation des Tibialis anterior fanden sich keine Faszikulationspotentiale, jedoch vereinzeltes, fibrilläres Zucken. Bei willkürlicher Kontraktion war die Anzahl der Aktionspotentiale im Rectus femoris leicht, in den übrigen stärker reduziert. In letzterem war die mittlere Potentialdauer verlängert und die Amplituden vergrößert.
Diese Befunde wurden als Zeichen eines bilateralen Verlustes an peripheren Motoneuronen angesehen und als Verdachtsdiagnose ein Mb. Werdnig - Hoffmann geäußert.
Bei einer Wiederholung in 3-monatigem Abstand (abgeleitet aus Deltoideus, Quadriceps femoris und Extensor digitorum brevis) fanden sich ebenfalls vereinzelt Potentiale von verlängerter Dauer und vergrößerter Amplitude (-6mV). Die Nervenleitgeschwindigkeit, gemessen im N fibialis rechts war mit 46 m/sec. als normal anzusehen.

Befund im März 1975

Bei dem vorgestellten Patienten handelt es sich um einen 2 Jahre, 9 Monate alten Jungen in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Bis auf deutliche Knickfüße und fehlendes Fußgewölbe finden sich am Skelett keine Besonderheiten. Das Kind scheint geistig aufgeweckt.
Klinisch- neurologischer Befund: Am auffallendsten ist die ausgeprägte Hypotonie und Hypotrophie des Rumpfes und der Extremitäten. Etwas abgeschwächt findet sie sich auch an den oberen Extremitäten, wobei die linke Seite möglicherweise stärker betroffen ist. Kopfhaltung und Kontrolle sind o.B. Beim Sitzen nimmt der Patient eine deutlich kyphotische Haltung ein. Stehen ohne Unterstützung ist nicht möglich, Gehen gelingt nicht.
Bei der Prüfung der Reflexe sind die Sehnenref-lexe seitengleich auslösbar. Zungenfibrillieren kann nicht festgestellt werden.

Vegetativer Befund: o. B.

Internistischer Befund: Bei der Untersuchung zeigten sich keine Besonderheiten. Allerdings setzt der Patient bei starker Anstrengung die Atemhilfsmuskulatur ein.

EMG: Abgeleitet wurde aus dem Tibialis anterior rechts. Es findet sich keine pathologische Spontanaktivität. Eine Einzelpotentialanalyse ist nicht möglich, jedoch läßt sich, soweit bei Fluchtbewegungen beurteilbar, ein hochgespanntes, gelichtetes Aktivitätsmuster mit einzelnen bis zu 5 mV hochgespannten Muskelaktionspotentialen nachweisen. Die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit am Nervus peronaeus ergibt mit 48 m/sec. einen normalen Wert. Dieser myographische Befund ist mit einer neurogenen Schädigung zu vereinbaren.

EEG: Em Elektroencephalogramm findet sich kein Herdbefund; die Dösigkeits- Einschlafableitung liegt innerhalb der altersphysiologischen Schwankungsbreite.

Laborbefunde: Blutbild und Urinstatus sind o.B.. Bei der Bestimmung des Kreatinins, des Harnstoffs, des Eiweiß im Serum, der Creatininkinase, Transaminasen, LDH, HBDH, LAP, Na, K, und Cl lagen sämtliche Werte im Normbereich.

Zusatzbefund

Im Mai 1975 wurde durch das Fehlen der alkalischen Phosphatase der Verdacht auf Vorliegen eines Rathbun- Syndroms (hereditäre Hypophosphatasie) geäußert und daraufhin die Äthanolamin- und Phosphatoäthynolaminausscheidung im Urin gemessen.

Es fanden sich erhöhte Werte, was als spezifisch für dieses Syndrom gilt.

Das Krankheitsbild, das vor allem rachistische Erscheinungen bietet, deckt sich jedoch nicht mit den bisher erhobenen Befunden, sodaß diese Diagnose nicht als endgültig gesichert angesehen werden kann.

Muskelbefund

Mit 2 Jahren, 8 Monaten wurde D. eine Muskelbiopsie entnommen, um die Diagnose "Werdnig- Hoffmann" oder "Kugelberg- Welander" zu klären. Der Krankheitsprozess bestand ungefähr 2 Jahre.

Lichtmikroskopisch lassen sich Gruppen atrophischer Fasern erkennen, was eindeutig für einen neurogenen Prozess spricht. Neben dieser gruppenförmigen Anordnung kommen jedoch auch zahlreiche, regellos zwischen den übrigen Muskelfasern verteilte, kleine, atrophische Fasern vor.

Insgesamt besteht eine beträchtliche Schwankung der Querschnittsgrößen auch der nicht eindeutig atrophischen Fasern. Dazwischen finden sich zahlreich abgerundete, hypertrophische Fasern, die einzeln, oder auch gehäuft in die Bezirke verschmälerter Fasern eingestreut sind.

Gelegentlich erscheinen schmale Muskelfasern zwischen normal - vergrößerten Fasern eingekeilt (angulated fibres).

Im Bereich atrophischer Fasern hat durch das Näherrücken der einzelnen Fasern zueinander eine relative Kernvermehrung stattgefunden, wobei eine zusätzliche, absolute Kernvermehrung im Sinn frustraner Regenerate hinzukommt.

Bei stärkerer Vergrößerung erscheinen diese Kerne teilweise zerklumpt, pyknotisch und sind unregelmäßig begrenzt. Daneben kommen jedoch auch häufig blasig aufgetriebene, rundlich-ovale Kerne mit prominentem Nucleolus vor.

Die intermyofibrillären Zwischenräume sind nicht selten unregelmäßig aufgelockert und teilweise zu Vakuolen erweitert. In einigen Bezirken normal großer und vergrößerten Fasern finden sich feinkörnige Glykogeneinlagerungen unter dem Sarkolemm gehäuft oder aber auch diffus, zentralwärts verteilt.

Vereinzelt finden sich abnorme Fasern, die einen Verlust der Querstreifung und einen granulären Sarkoplasmazerfall aufweisen.

Zentrale Kerne sind nicht sichtbar.
Der Umbau des Bindegewebes ist weit fortgeschritten, sodaß ein pseudodystrophisches Bild entsteht.
Das interstitielle Bindegewebe ist deutlich vermehrt und inter- und intrafaszikulär ist reichlich Fett eingelagert.
Elektronenmikroskopisch zeigen die atrophischen Fasern das Bild der sogenannten einfachen Atrophie (Verkleinerung der Myofilamentbündel, lockere Lagerung der Myofilamente) ohne pathologische Organellen, ohne Zelleinschlüsse, ohne herdförmige, dystrophische Veränderungen. Die Basalmembranen der verkleinerten Fasern sind häufig locker-wellenförmig angeordnet ("Halskrausenbildung").
Auch elektronenmikroskopisch ist die Bindegewebsvermehrung und die Einlagerung der Fettzellen sehr deutlich.

Beurteilung

Insgesamt spricht der Befund für einen neurogenen Prozeß, wobei die Verteilung der atrophischen Fasern und die Größenvariation der nicht-atrophischen Fasern sowie der pseudodystrophische Umbau des Muskelgewebes mehr für eine Kugelberg-Welandersche Erkrankung spricht als für einen Morbus Werdnig-Hoffmann. Langsame Progredienz ist anzunehmen.

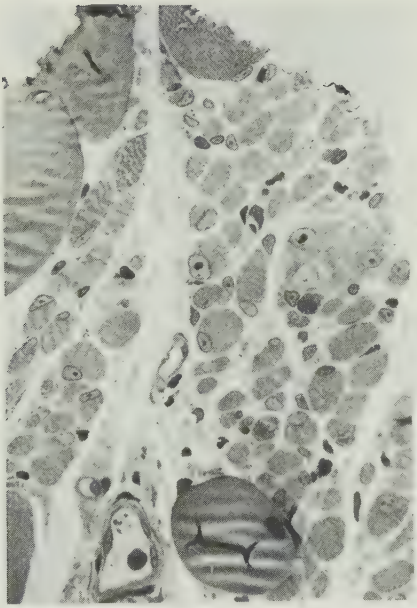


Abb. 4

Fall II. Quergeschnittene, stark atrophische Fasern mit Kernen aller Variationen; teils rundlich-oval vergrössert mit einem bis mehreren deutlichen Nucleoli; teils stark verkleinert, pyknotisch, zerklumpt mit gelappter Kernmembran. Dazwischen alle Übergänge. Stellenweise Zeichen granulärer Degeneration

Rechts unten und Mitte oben große Fettropfen. SD 40 x

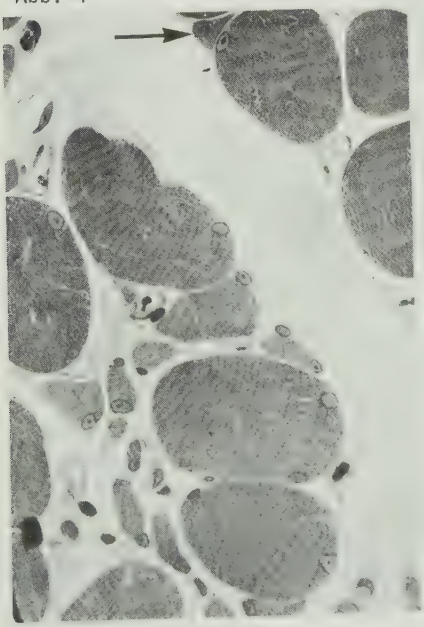


Abb. 5

Fall II. Semidünnschnitt mit vorwiegend vergrößerten, abgerundeten Muskelfaserquerschnitten; zufällig verteilt zwischen diesen kleine, atrophische Fasern mit aufgetriebenen Kernen und prominenten Nucleoli. An oberer Bildrandmitte eine besonders deutliche Keilfaser (angulated fibre) in einem Bündel normaler Fasern. SD 40 x

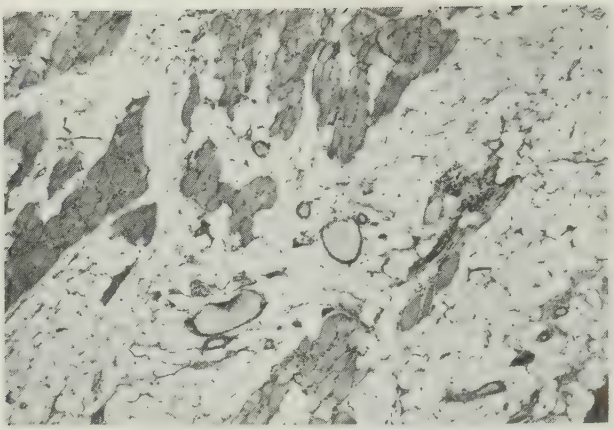
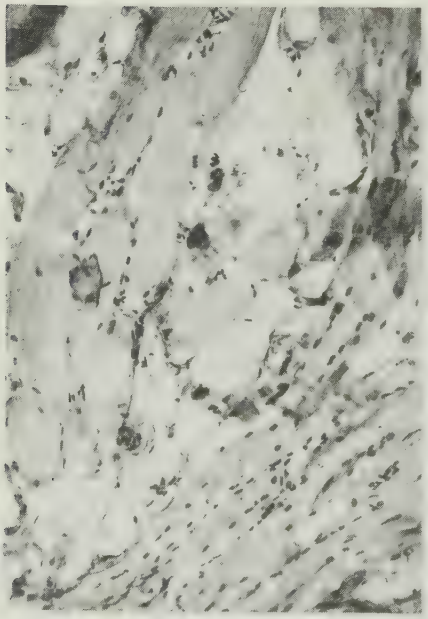


Abb. 6: Fall II. Übersichtsaufnahme mit einigen, meist quer getroffenen Muskelfasern, die regellos in einer ungeheuren Menge an Fettgewebe als Ausdruck des weit fortgeschrittenen interstitiellen Umbaus, verteilt sind. Im rechten Drittel Nervenendigung mit Vermehrung der Schwannschen Zellen. H.-E. 4 x



Fall II. Längsschnitt. Gruppe atrophischer Fasern mit erhaltener Querstreifung neben einer Gruppe vergrößerter normaler Fasern. Dazwischen Ansammlung von Fettgewebszellen. Im Bereich der atrophischen Fasern auch endomysiale Fettablagerung. H.-E. 10/2 x

Abb. 7

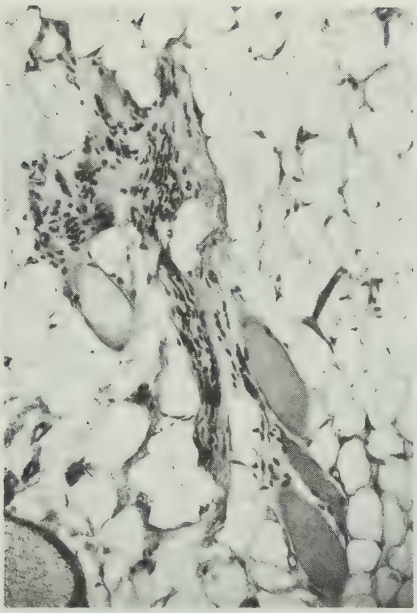


Abb. 8

Fall II. Vergrößerter Ausschnitt aus Abb.6 . Inmitten von reichlich Fettgewebe und einigen wenigen Muskelzellen normalen und atrophischen Durchmessers Nervenfaserendigung mit offensichtlicher Vermehrung Schwannscher Zellen. Reaktion auf Nervenfaseruntergang? H.-E. 10/2 x

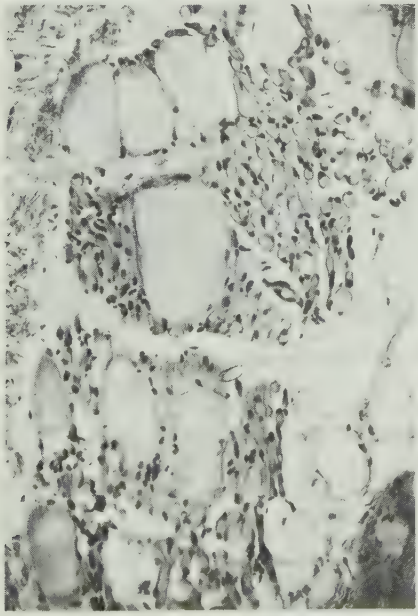


Abb. 9

Fall II. Quergetroffene, felderförmig angeordnete, atrophische Fasern, regellos durchsetzt von normalen - hypertrophischen Fasern, die einzeln, aber auch in Gruppen vorkommen.
Die umgebenden Bidegewebszüge sind lipomatös, sklerotisch verbreitert. H.-E.10/2 x

Abb. 10 Fall II. Schwer atrophische Muskelfaser mit zahlreichen Muskelzellkernen und vereinzelten Myofilament- und Z - Streifenresten. Beiderseits angrenzend Teile normaler Muskelfasern. Vergr. 10.150 : 1, Negativ-Nr. 7775

Fall III: Ch.-A. G. geb. am 9.11.1972 (Bi 225)

Familienanamnese

Im Hinblick auf neurologische und myopathische Erkrankungen finden sich in der Familie keine weiteren Fälle.
Bei einer vierjährigen Cousine der Mutter des Patienten wurde eine Phenylketonurie festgestellt und eine entsprechende Diät verordnet.

Eigenanamnese

Ch.-A. ist das erste und einzige Kind gesunder Eltern. Während der Schwangerschaft litt die Mutter im 4. - 5. Schwangerschaftsmonat an einer idiopathischen oder rheumatischen Fazialisparese mit Lagophtalmus. Sie betraf zunächst die rechte Gesichtshälfte, wo sie rasch abklang und auf die linke Seite überging. Im übrigen war die Schwangerschaft ungestört. Die Kindsbewegungen wurden als lebhaft angegeben.
Das Geburtsgewicht betrug 3000 g bei einer Länge von 53 cm und einem Kopfumfang von 35 cm. Ein erster Guthrietest ergab einen kontrollbedürftigen Befund, blieb jedoch bei der Wiederholung o.B.

Die Entwicklung verlief zunächst völlig unauffällig, da das Kind mit 4 - 6 Monaten lächeln, mit 6 - 8 Monaten frei sitzen und mit 1 Jahr ohne Hilfe stehen konnte. Kurz darauf lernte es das freie Gehen. Die Sprachentwicklung verlief normal, ebenso die Zahnentwicklung. Die Sauberkeitserziehung wurde mit 2 Jahren abgeschlossen.

Ab ca. 1 Jahr fiel ein zunehmender Gewichtsrückstand auf, dessen Ursache jedoch nicht geklärt werden konnte.
Außer dem Gewichtsrückstand wurde bei der 6. Vorsorgeuntersuchung mit 2 Jahren der watschelnde Gang beobachtet. Das Kind wurde daraufhin dem Orthopäden vorgestellt. Die röntgenologisch festgestellte leichte Hüftdysplasie zeigte jedoch nur minimale Verände-

rungen an der Hüfte, die die Gangstörungen nicht ausreichend erklären konnten.
Als nächstes wurde eine enzymdiagnostische Untersuchung angeschlossen. Dabei fanden sich neben normalen Transaminasen, eine normale CPK, eine leicht erhöhte Alpha- HBDH mit 200 mU/ml (55 - 140) und eine für das Kindesalter fast normale LDH mit 360 mU/ml (80 - 360).
Bei einer Kontrolluntersuchung fanden sich folgende Werte:
GOT 14 mU/ml; GPT 6 mU/ml; Aldolase 3,6 mU/ml; CPK 55 mU/ml; Alpha- HBDH 210 mU/ml und LDH 340 mU/ml, womit sich der Erstbefund bestätigte.

Befund im August 1975

Vorgestellt wird ein Junge, der mit 2 Jahren, 9 Monaten altersentsprechend entwickelt ist, jedoch insgesamt einen schwächlichen Eindruck macht.

Klinisch- neurologischer Befund: Im Bereich der unteren Extremitäten, des Rückens, Beckens und der Glutealmuskulatur findet sich eine ausgeprägte Muskelhypotonie und Hypotrophie. Die Waden zeigen eine mäßige Pseudohypotrophie; der Rücken weist eine ausgeprägte Lendenlordosierung auf.
Auffallend ist der watschelnde Gang des Jungen und die Art beim Aufstehen an sich selbst hoch zu klettern.
Bei der Reflexuntersuchung ist der PSR beidseitig nicht auslösbar, die übrigen Reflexe sind o.B.; Pyramidenzeichen und Sensibilitätsstörungen werden nicht festgestellt. Zungenfibrillieren wird nicht beobachtet.
Internistischer Befund: o.b

Röntgen: Um einen Vorderhornprozeß auszuschließen wurde die LWS und die BWS geröntgt, jedoch kein pathologischer Befund festgestellt.
EMG: (abgeleitet von M. vastus medialis rechts). Es zeigen sich

zahlreiche hochgespannte MAP (- 7,5 mV) und eine verlängerte mittlere Potentialdauer. Die fehlende Mitarbeit des Patienten läßt keine exakte Beurteilung zu, jedoch sprechen die Veränderungenfür einen langsam progredienten Vorderhornprozeß. Die NLG ist geringgradig verlängert.

Befund im Dezember 1975

Seit der letzten Beurteilung wird keine wesentliche Verschlechterung festgestellt. Damit wird ein nur langsam fortschreitender Verlauf wahrscheinlich.

Muskelbefund

Bei dem untersuchten Material, das dem Patienten im Alter von 2 Jahren, 10 Monaten entnommen wurde, handelt es sich um Muskelgewebe und Nervengewebe aus dem N. suralis. Die Krankheit besteht seit ungefähr 10 Monaten.

Lichtmikroskopisch fallen ausgedehnte, teils ganze Faszikel betreffende Felder sehr kleiner, atrophischer Felder, neben Feldern altersentsprechender, normalkalibriger Fasern auf. Zwischen den atrophischen Fasern finden sich in unregelmäßiger Verteilung auch normale und hypertrophische, abgerundete Muskelfaserquerschnitte.

In Bereichen normaler Fasern sind gelegentlich schmale, keilförmige, sogenannte "angulated" Fasern eingeschaltet. Ganz vereinzelt finden sich myopathische Zeichen in Form von flokkulärem Sarkoplasmazerfall unter Verlust der Querstreifung und Faserlängsspaltung. Zentrale Kerne sind nicht sichtbar. Auf den, allerdings nur kurzen, längsgetroffenen Faserstückchen finden sich keine zentralen Kernreihen.

Die Betrachtung der Kerne in den atrophischen Regionen zeigt, daß eine mäßige Kernvermehrung und eine große Verschiedenheit in Form

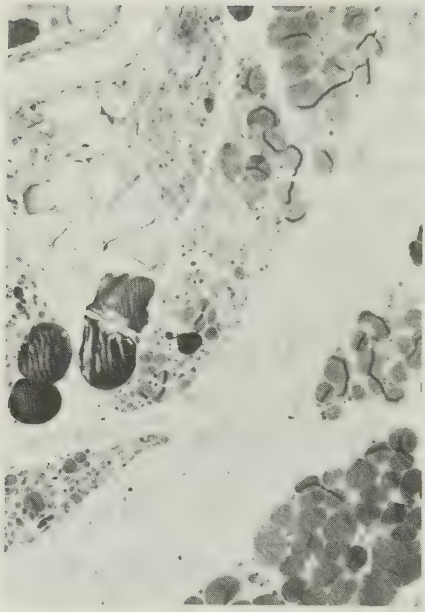
und Größe vorliegt. Es finden sich alle Varianten von sehr großen runden und ovalen Kernen mit deutlichem Nucleolus bis zu kleinen, pyknotischen, gelappten Kernen mit einzelnen Fragmenten. Die vesikulären Kerne können dabei als Zeichen beginnender Atrophie aber auch als Hinweis auf Regenerationsvorgänge aufgefaßt werden. Entzündliche Infiltrate finden sich nicht.
In Umgebung der Atrophiefelder ist das Bindegewebe vermehrt. Hier findet sich auch die Fetteinlagerung.
Lichtmikroskopische Durchsicht der Nervenbiopsie ergibt in den zur Orientierung hergestellten Semidünnschnitten relativ zahlreiche marklose und markarme Fasern zwischen bemarkten Axonen. Insgesamt zeigt sich ein etwa altersentsprechendes Bild. Anhaltspunkte für einen Markscheidenzerfall, axonale Veränderungen, Abbauprodukte und entzündliche Reaktionen ergeben sich nicht.

Elektronenmikroskopisch zeigen die verkleinerten Fasern eine numerische Reduktion der Zahl der Myofibrillen, die Filamentbündel sind locker gelagert, zwischen ihnen weite sarkoplasmatische Räume. Im Faserlängsschnitt ist die fibrilläre Organisation (Querstreifung, Z- Streifen) erhalten, keine pathologischen Organellen, keine Zelleinschlüsse, keine herdförmigen Veränderungen innerhalb der Fasern. Die Zellkerne sind unauffällig. Die Basalmembranhüllen der atrophischen Fasern zeigen stellenweise weite Exvaginationen(Halskrausenbildung), wie für atrophische Fasern typisch.

Beurteilung

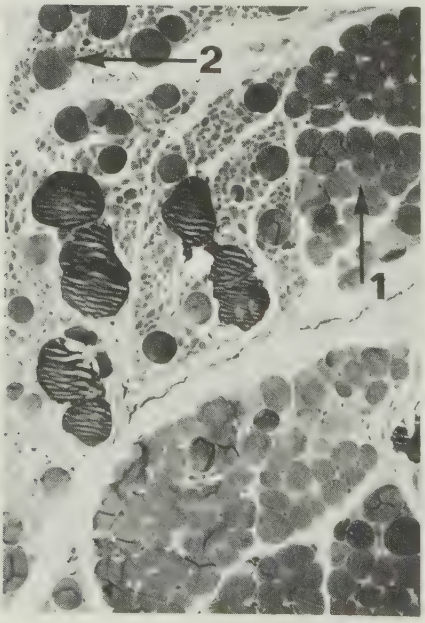
Die ausgedehnte felderförmige Atrophie der Muskelfasern spricht für einen neurogenen Prozeß, wobei die Zwischenschaltung normalkalibriger Fasern auf einen hohen, spinalen Sitz der Störung schließen läßt. Für Hypo- bis Atrophie und gegen Hypoplasie der Fasern spricht die Ausweitung der Basalmembran, die nur bei vorher größeren, sekundär verkleinerten Fasern vorkommt. Die Myofibrillenreduktion ist Ausdruck der sogenannten einfachen Atrophie; sie

spricht gegen einen Stoffwechseldefekt. Anzeichen für eine der sogenannten kongenialen Myopathien fehlen. Veränderungen am N. suralis sind bei der vorliegenden Erkrankung der motorischen Neurone erwaltungsgemäß nicht zu finden. Der Muskelbefund spricht für eine Progredienz des Prozesses. Es handelt sich um eine fortgeschrittene neurogene, wahrscheinlich spinale Muskelatrophie mit Zunahme von Binde- und Fettgewebe.



Fall III. Querschnittspräparat mit ausgedehnten Feldern atrophischer Fasern. Daneben Bezirke normal großer, meist abgerundeter Fasern, die regellos mit verschmälerten Fasern durchsetzt sind. Zwischen den einzelnen Feldern verbreiterte Bindegewebssepten mit deutlich erhöhtem Kollagenanteil. SD 10/2 x

Abb. 11



Fall III. Querschnitte von Muskelfasern mit normalen und stark verkleinerten Kalibern, in felderförmiger Verteilung. Zwischen den normalen Fasern vereinzelt atrophische und keilförmige Fasern ($\uparrow_1$). Am linken oberen Bildrand deutliches Beispiel für Faserlängsspaltung ($\uparrow_2$). In den atrophischen Regionen gelegentlich normale Fasern und große Fettröpfchen. Ebenfalls Bindegewebsvermehrung. SD 10/2 2 x

Abb. 12

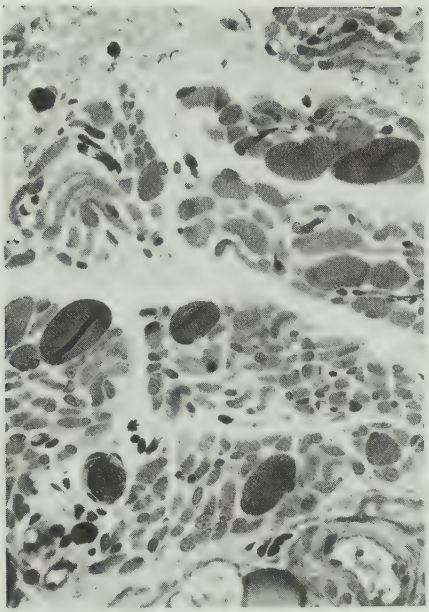


Abb. 13

Fall III. Feldausschnitt mit quer- und längsgetroffenen atrophischen Muskelfasern, deren Kerne sämtliche Stadien des degenerativen Prozesses aufweisen.
SD 25 x

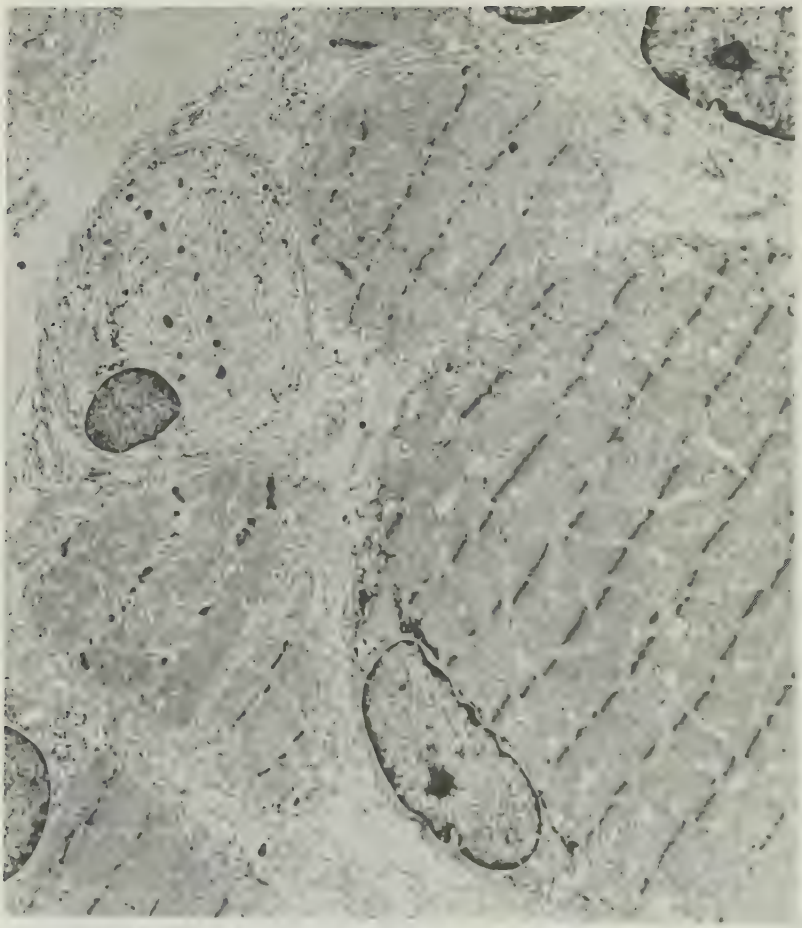


Abb. 14 Fall III. Atrophische Fasern verschiedener Schweregrade, teilweise mit erheblich vermindertem Myofilamentbestand und verklumpten Z- Streifen- Resten, neben normaler Muskelfaser. Vergr. 7000 : 1, Negativ-Nr. 7700

Fall IV: M. P. geb. am 21.5.1968 (bi 120)

Familienanamnese

In Bezug auf Muskelerkrankungen keine familiäre Belastung bekannt.

Eigenanamnese

Nach einer komplikationslosen Schwangerschaft wurde M. als viertes Kind gesunder Eltern geboren. Zwei Jahre lang entwickelte sie sich völlig normal und altersentsprechend und lernte termingerecht sitzen und gehen.

Dann entwickelte sie übermäßigen Appetit, wurde erheblich adipös und wollte - laut Eltern - "nicht mehr laufen". Der Gang verschlechterte sich angeblich besonders auffällig nach einem einjährigen Sanatoriumsaufenthalt wegen Tuberkuloseverdacht im Alter von drei Jahren. (Medikament: INH, Thiocarlid). Das Kind konnte damals nur 2 bis 3 Schritte machen. M. kann jetzt mit 6 Jahren auf ebenem Boden kurze Strecken gehen, hat aber große Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder sich Aufrichten aus der Hocke.

Befund im Juli 1974

Das 6 Jahre, 2 Monate alte Mädchen zeigt nirgends sichtbare Atrophien, allerdings macht die riesige Adipositas von Stamm und Extremitäten eine genaue Beurteilung unmöglich. Rücken und Lumbalgegend sind verstärkt behaart. Beiderseits findet sich eine Coxa valgae mit ausreichender Kopfüberdachung, Crura valga, hochgesprengte Fußgewölbe und Spitzfußstellung.

Klinisch- neurologischer Befund: Die grobe Kraft an oberen und unteren Extremitäten ist gut, jedoch besteht eine Quadriceps- und Glutäusschwäche. Das Mädchen kann sich nicht allein aus der Hocke aufrichten und nur mit fremder Hilfe Treppen steigen. Die Oberschenkelumfänge (gemessen 10 cm oberhalb der Patella) betragen

rechts 40 cm, links 39,5 cm. Das linke Bein kann nicht gestreckt angehoben werden. In Rückenlage wird über Beugung im Kniegelenk die Hüfte gebeugt und anschließend fast voll gestreckt.
Passiv sind die Gelenke der unteren Extremitäten seitengleich frei beweglich; in beiden Hüften findet sich eine leicht vermehrte Innenrotation. Beim Armvorhalteversuch ist die Lendenwirbelsäule gering hyperlordosiert.
Der ASR ist schwach, der PSR garnicht auslösbar. Sensibilitätsstörungen liegen nicht vor.

Internistischer Befund: Keine Auffälligkeiten.

EMG: Bis auf eine ganz leichte Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit keine pathologischen Veränderungen.

EEG: Normal

Labordaten: Von den Serumenzymen waren die CPK mit 61 i.E./l; die LDH mit 247 i.E./l und die HBDH mit 163 i.E./l leicht erhöht. Sonst fanden sich keine besonderen Werte. Die Liquoruntersuchung ergab ebenfalls keinen pathologischen Hinweis.

Beurteilung

Da sich weder im Elektromyogramm, noch in den serologischen Untersuchungen Hinweise zur Klärung der Fragestellung "neurogen oder myogen" ergaben, wurde eine Muskelbiopsie durchgeführt.
Unter der Verordnung "Gewichtsabnahme" und"Gymnastik" wurde M. entlassen und seitdem nicht mehr in der Sprechstunde vorgestellt. Eine Rückfrage bei den Eltern ergab, der Zustand der jetzt 8-jährigen habe sich nicht verändert. Es sei weder Besserung noch Progredienz zu beobachten.

Muskelbefund

Die Muskelbiopsie stammt aus dem Quadriceps femoris und wurde dem 6 Jahre, 2 Monate alten Mädchen bei ungefähr vier Jahre bestehen-

dem Krankheitsprozeß entnommen.

Lichtmikroskopisch zeigt die Muskulatur auf den Querschnitten eindeutige Atrophien vom Typ der neurogenen Atrophie mit großen Feldern, in denen die Muskelfasern stark verschmälert sind. Die atrophischen Partien kontrastieren zu anderen Faserbündeln, in denen eine normale Querschnittsgröße vorliegt, aber auch eine Hypertrophie, wobei die hypertrophischen Fasern gelegentlich zentrale Kerne besitzen und beginnende Aufspaltungen zeigen. Im Längsschnitt lassen sich in ihnen auch kurze Ketten demonstrieren. Die Variation der Querschnitte ist auch in diesen besser erhaltenen Partien pathologisch groß. Einzelne der atrophischen Fasern scheinen eine vakuoläre Degeneration aufzuweisen. An mehreren Stellen finden sich interstitielle lymphozytäre Infiltrate. In den Semidünnschnitten wird die ausgeprägte gruppen- und felderförmige Atrophie der Muskelfasern noch deutlicher. Die atrophischen Fasergruppen sind zwischen normale und eindeutig vergrößerte, hypertrophische, abgerundete Fasern eingeschaltet. Gelegentlich sind Keilfasern sichtbar. Die atrophischen Fasern sind sämtlich außerordentlich klein; sie erreichen nur doppelte bis etwa fünffache Zellkerngröße. Die Zellkerne in den atrophischen Fasern sind nur sehr leicht vermehrt, da die überwiegende Mehrzahl der Fasern nur einen Sarkolemmkern besitzt. Bis auf gelegentlichen, peripheren Myofibrillenverlust finden sich weder in den atrophischen, noch in den normalen oder den hypertrophischen keine strukturellen Veränderungen. Die Querstreifung ist erhalten. Das interstitielle Bindegewebe ist, vor allem im perifaszikulären Bereich der atrophischen Fasern, leicht vermehrt und enthält Fetteinlagerungen. Dabei handelt es sich um einen raumausfüllenden Prozeß im Mesenchym, nicht um eine fettige Degeneration des Muskelparenchyms.

Elektronenoptisch zeigen die verkleinerten Muskelfasern eine numerische Verminderung der Myofibrillen bei Erhaltung der strukturel-

len Anordnung. Keine herdförmigen Veränderungen, keine Organellenvermehrung und keine pathologischen Organellen. Nur in einzelnen verkleinerten Fasern sind die Myofilamentbündel aufgelockert, in verschiedenen Richtungen orientiert oder geschwunden. Die Basalmembranen der verkleinerten Fasern liegen der Zellmembran fest an, sind nicht "ausgeweitet" und zeigen keine "Halskrausenbildung". Die Zellkerne sind unauffällig; die Blutgefäße intakt. Periphere Nerven sind in den Schnitten nicht getroffen.

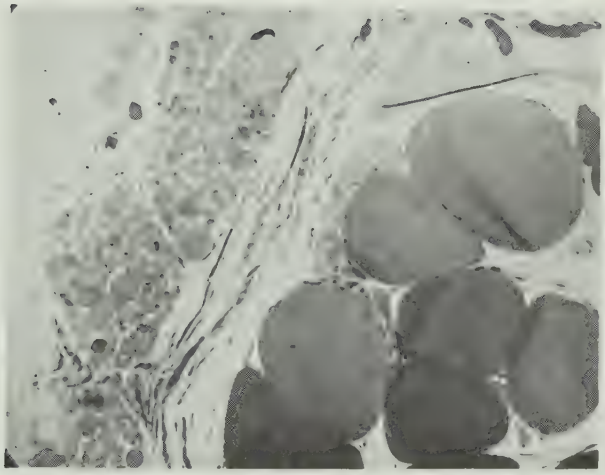


Abb. 15

Fall IV. Muskelquerschnitt: Neben Feldern normalkalibriger einschließlich hypertrophischer Fasern, Gruppen und Felder stark verkleinerter Fasern. Der Durchmesser der verkleinerten Fasern variert in engen Grenzen. Keine eindeutige Kernvermehrung. SD 120 : 1

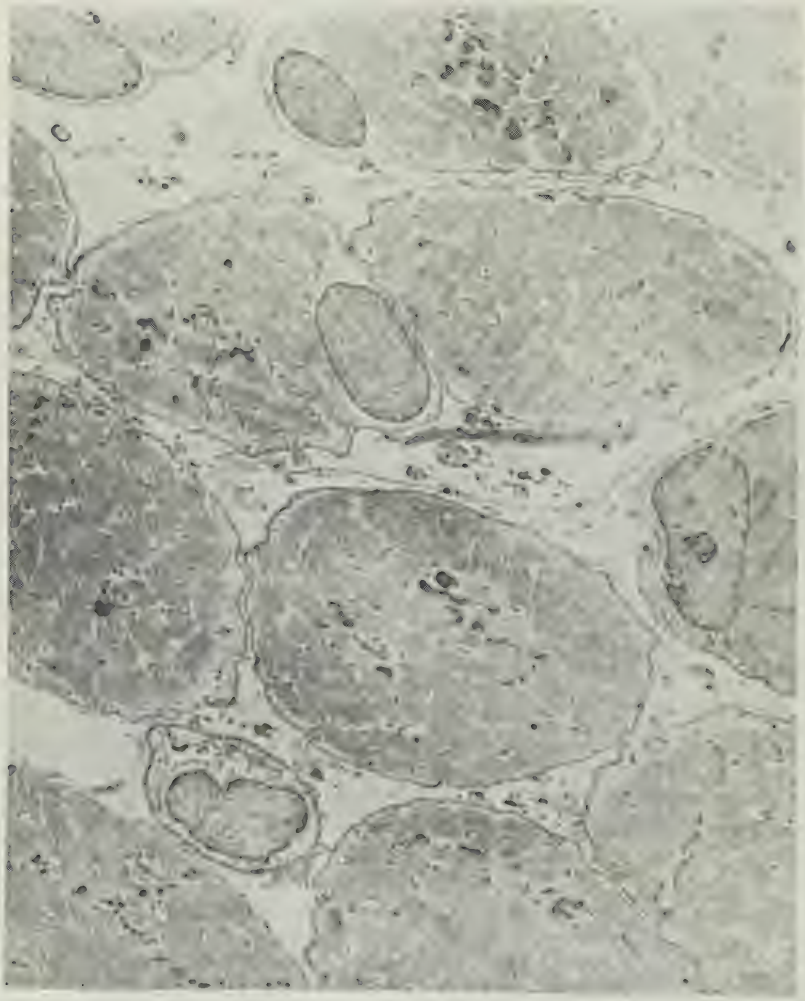


Abb. 16

Fall IV. Ausschnitt aus einer Gruppe atrophischer Muskelfasern. Regelmäßige Anordnung der verkleinerten Myofilamentbündel. Helle filamentfreie Zonen entlang der Zellmembran. Vergr. 6000 : 1
Negativ- Nr. 5074

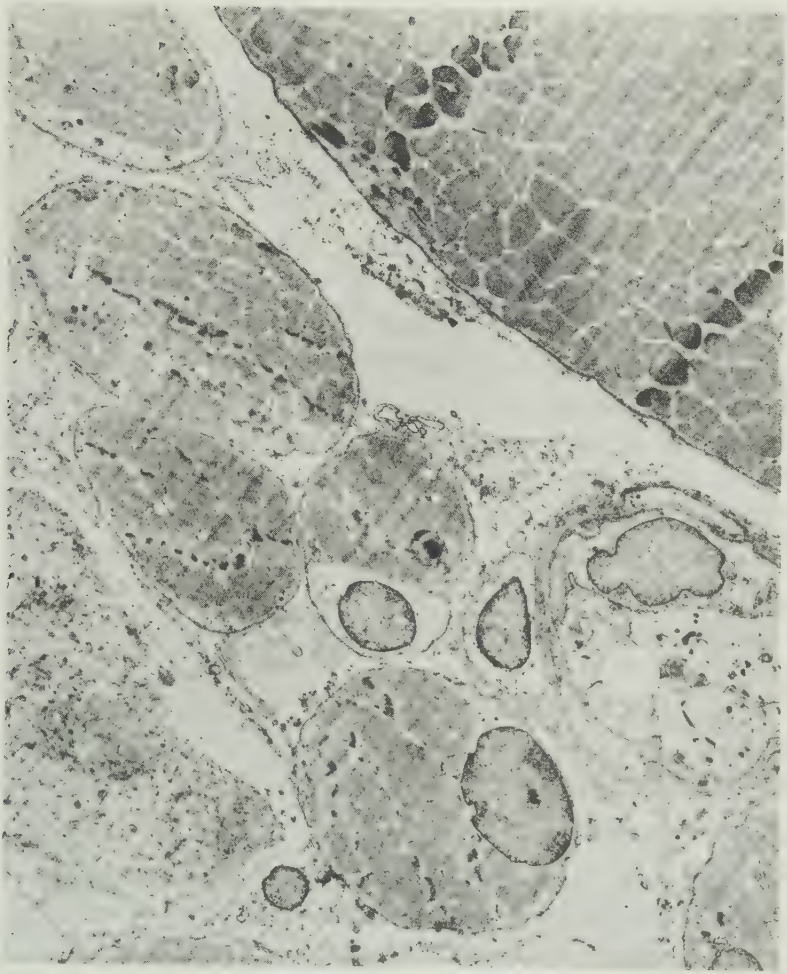


Abb. 17

Fall IV. Neben dem Anschnitt einer normalkalibrigen Faser zahlreiche atrophische Fasern verschiedenen Schweregrads. In einer Faser herdförmiger, mottenfraßartiger Zerfall der Myofilamente.
Vergr. 6000 : 1, Negativ- Nr. 5061

Fall V. E. A. geb. am 14.6.1966 (My 231)

Familienanamnese

In der Familie sind bisher keine Krankheitsfälle mit Gehstörungen bekannt.

Eigenanamnese

E. ist das 2. Kind einer gesunden Familie. Die Geburt verlief als Hausgeburt in der Türkei angeblich komplikationslos.
In den ersten Lebensmonaten bemerkten die Eltern keinerlei Auffälligkeiten in der Entwicklung. Mit 11 Monaten lernte E. zeitgerecht laufen. Mit 2 Jahren fiel den Eltern zum ersten Mal auf, daß das Kind nicht mehr wie die anderen laufen und springen konnte und besonders beim Treppensteigen Schwierigkeiten hatte.
Bis zum 3. Lebensjahr habe sich die Entwicklung dann noch leicht verschlechtert. Eine weitere Abnahme der Kraft und Verschlechterung des Zustandes sei jedoch bisher nicht mehr eingetreten.

Befund im Januar 1972

Zur Untersuchung kommt ein 5 Jahre, 6 Monate altes, großes Mädchen in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, das geistig normal entwickelt ist.

Klinisch- neurologischer Befund: Sichtbare Verschmälerung oder tastbare Atrophien der Muskulatur sind nicht feststellbar. Im Bereich der Unterschenkelmuskulatur findet sich eine geringgradige Pseudohypertrophie der Waden.
Weiterhin fällt eine gering verstärkte Lendenlordosierung auf.
Prüfung der groben Kraft zeigt folgende Ergebnisse: Im Bereich der Becken- und Oberschenkelmuskulatur zeigen Iliopsoas, Tensor fasciae latae und Quadriceps herabgesetzte Muskelkraft. Im Bereich

des Unterschenkels ist die Peronaeusmuskulatur (Extensor hallucis longus, Extensor digitorum longus) betroffen. Volles Bewegungsmaß ist in diesen Bereichen nur gegen die eigene Körperschwere möglich und schon bei leichtem Widerstand vermindert.
In den oberen Extremitäten ist die motorische Kraft in den Händen herabgesetzt, in den Oberarmmuskeln ist sie möglicherweise ebenfalls vermindert. Sowohl in den unteren, als auch in den oberen Extremitäten ist die Muskelschwäche distal betont.
Richtet sich E. vom Sitzen in den Stand auf, ist dies nur mit Hilfe der Hände, die auf dem Oberschenkel abgestützt werden, möglich (GOWER- Zeichen).
Beim Gehen wird eine auffällige Neigung zur Spitzfußstellung deutlich, die Beine werden geschlendert, jedoch nicht übermäßig in der Hüfte zur Seite eingeknickt.
Beim Treppensteigen führt das Kind die Beine seitlich. Zehenspitzengang gelingt sehr gut, Hackengang ist jedoch erschwert.
In beiden Händen läßt sich ein Spontantremor feststellen.
BSR sind beidseitig gleich lebhaft auslösbar, PSR sind nur schwach auslösbar, dagegen ASR li. und re. sehr lebhaft. Auch BDR sind gut auszulösen. Faszikulieren wird nicht beobachtet.
Neben der herabgesetzten motorischen Kraft findet sich normale Geschicklichkeit.

Internistischer Befund: Leise, lageabhängiges Systolicum. Im EKG sind jedoch keine sicheren Repolarisationsstörungen (reichlich Artefakte durch Muskelzittern) und keine Hypertrophiezeichen sichtbar.

EMG: (abgeleitet aus dem Rectus femoris li. und dem Glutaeus medialis re.) Registriert werden Riesenpotentiale und Muskelaktionspotentiale verlängerter Dauer, jedoch keine pathologische Spontanaktivität verzeichnet. Die Nervenleitgeschwindigkeit, gemessen im rechten Nervus peronaeus ist mit 55 m/sec nicht herabgesetzt.

Diese elektromyographischen Befunde sprechen für eine eindeutig neurogene Schädigung mit entsprechenden Umbauvorgängen.

EEG: Aufgezeichnet wurde eine Wach-, Dösigkeits- und Schlafableitung. Außer einer über das normale Maß hinausgehenden Dysrhythmie beim Einschlafen ergab sich kein pathologischer Befund.

Labordaten: Blutbild, Urinstatus unauffällig; Elektrolyte sind normal verteilt; Gesamteiweiß 7,3 g/100 ml; in der Elektrophorese bis auf Erhöhung der Alpha 2- Globuline auf 10,1 % kein pathologisches Ergebnis. Transaminasen, Aldolase, LAP, LDH, CK, alk. Phosphatase im Normbereich; BSG mit 28/38 beschleunigt; Hormonjod, T_3 und T_4 im Normbereich.
Die Untersuchung des Liquors brachte keine verdächtigen Ergebnisse. Bei der Stuhluntersuchung fand sich als Zusatzbefund Eier von Hymenolepsis nana und ein einzelnes Ancylostomaei.
Die Chromosomenanalyse ergab einen Karyotyp von 46,XX.

Beurteilung

Aus dem klinischen Bild und dem Elektromyogramm wurde eine spinale Muskelatrophie angenommen. Klärung der Diagnose ergab jedoch erst eine Muskelbiopsie aus der Oberschenkelmuskulatur. Weitere Beobachtung der Patientin war leider nicht möglich, da sie kurz darauf von Verwandten in die Türkei zurückgeholt wurde.
Bei der letzten Vorstellung zeigten sich jedoch keine wesentlichen Veränderungen gegenüber den vorhergehenden Befunden.

Muskelbefund

Das aus dem Quadriceps femoris stammende Muskelgewebe wurde dem 5 Jahre, 6 Monate alten Mädchen bei 3 1/2 Jahre bestehendem Krankheitsprozeß entnommen.
Lichtmikroskopisch finden sich in den Semidünnschnitten zwischen den normalkalibrigen Muskelfasern überall verschieden große Gruppen stark verkleinerter, atrophischer Fasern eingeschaltet.

Normale Fasern sind häufig von Keilfasern umlagert. Relative Kernvermehrung findet sich in den atrophischen Fasern, die häufig nur mehr doppelte Zellkerngröße zeigen. Allgemeine erhebliche Variation der Größe und Form der Muskelfaserquerschnitte unabhängig von diesen gruppenförmigen Atrophien. Gelegentlich zeigen sich zentrale Kerne, Faseraufspaltungen und ganz vereinzelt Fasern mit zartem Fibrillenmuster, was auf Regeneration hinweist. In den nichtatrophischen Fasern sind herdförmige Anhäufungen kleiner Granula mit hellen Höfen zu erkennen.Diese Bezirke nehmen stets nur Teile des Faserquerschnitts ein, die betroffenen Fasern sind im übrigen unauffällig. Das bindegewebige Interstitium ist nicht eindeutig verbreitert, abgesehen von wenigen Stellen, ist kein Fettumbau vorhanden.

Elektronenmikroskopisch zeigen die atrophischen Muskelfasern einen gleichförmigen Schwund der Myofilamente ohne Dislokation, die Z- Streifen sind erhalten. In den am stärksten atrophischen Fasem sind die Myofilamente verschwunden, Plasmamembran und Sarkolemm intakt. Die lichtmikroskopisch beobachteten Granula bestehen aus herdförmigen Desintegrationszonen mit dichten Anhäufungen von Z- Streifen- Material bei Desorientierung der Myofilamente. Relativ scharfer Übergang zum angrenzenden intakten Strukturverband der Muskelfasern.

Beurteilung

Gruppenförmige Faseratrophie und Keilfasern sind eindeutige Anzeichen einer neurogenen Muskelatrophie, die granulären Strukturen sind vermutlich ebenfalls neurogenen Ursprungs. In Übereinstimmung mit dem lichtmikroskopischen Befund spricht dies bei klinischem Ausschluß eines Werdnig - Hoffmann und einer Erkrankung des peripheren Neurons für eine spinale Muskelatrophie vom Typ Kugelberg - Welander.

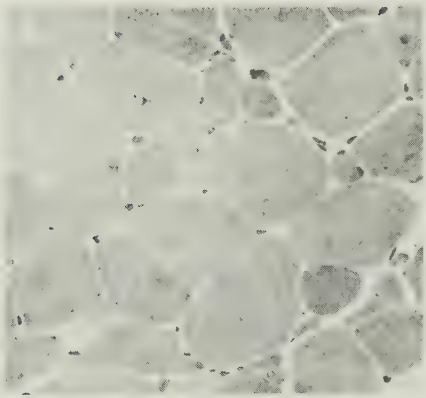


Abb. 18

Fall V: Muskelquerschnitt mit Fasern verschiedenen Kalibers. Dazwischen verteilt finden sich teils gruppenförmig, teils zufällig verstreut, abgerundete, atrophische und keilförmige Fasern. Das Bindegewebe ist unauffällig. SD 25 x

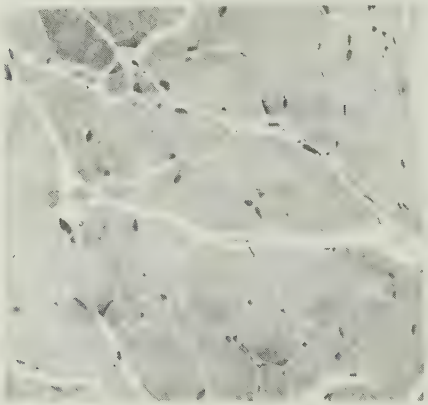


Abb. 19

Fall V: Quergetroffene Muskelfasern mit deutlichen Gruppen atrophischer Fasern. An verschiedenen Stellen Zeichen von Faserlängsspaltung. SD 25 x

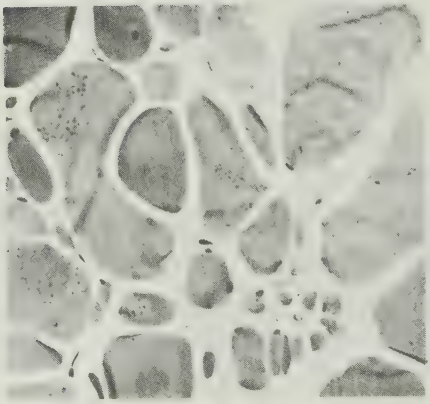


Abb 20

Fall V: Muskelfaserbündel mit Granula, die über dem Querschnitt weit verstreut erscheinen. SD 25 x

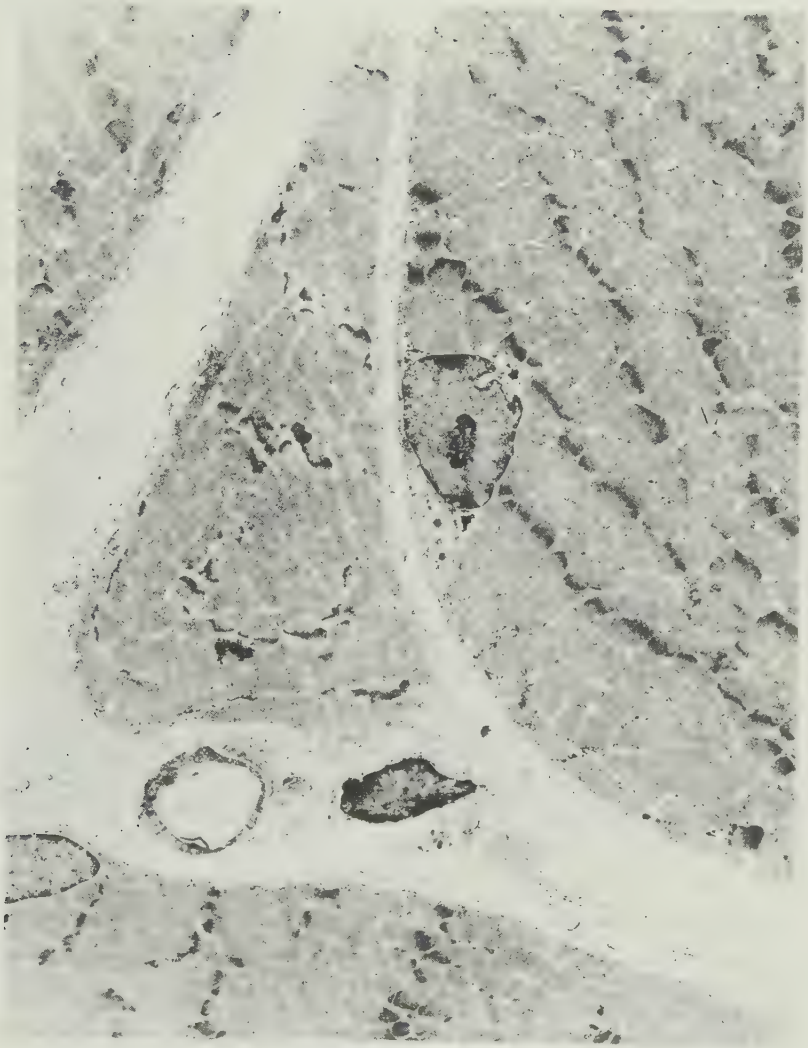


Abb. 21

Fall V: Atrophische Muskelfaser mit triangulärem Anschnittprofil und stark verkleinerten Myofibrillenquerschnitten neben normalkalibrigen Fasern. Vergr. 7000 : 1, Negativ-Nr. 20569

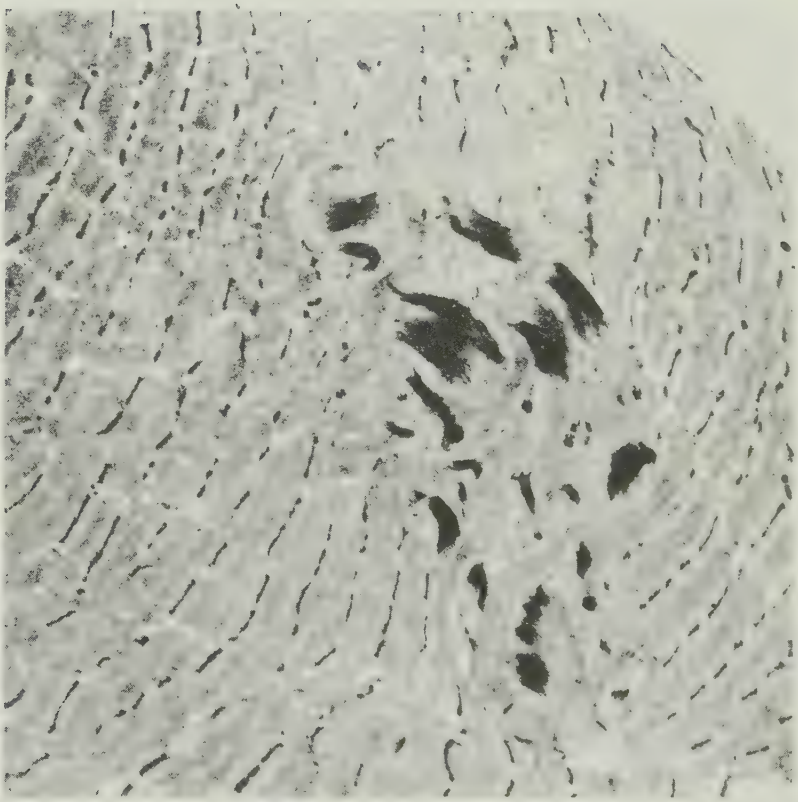


Abb. 22

Fall V: Herdförmige Anhäufung von Z- Streifen-Material in irregulärer Anordnung in einer nicht-atrophischen Muskelfaser (targetoid - Phänomen?). Vergr. 5600 : 1, Negativ-Nr. 20563

4. Diskussion

Wie aus den Krankengeschichten ersichtlich, finden sich bei jedem der fünf Patienten charakteristische Unterschiede in Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf, motorischer Entwicklung und Lokalisation der betroffenen Muskelpartien. Je nachdem sind die differentialdiagnostischen Erwägungen von Fall zu Fall etwas verschieden und werden bei der Besprechung der einzelnen Fälle genauer diskutiert. Die grundsätzliche Frage, die sich für alle gleich stellt, ist, ob ein primär myogener oder neurogener Prozeß zugrunde liegt.

4.1 Klinische Differentialdiagnose

Auf Grund der klinischen Beobachtungen kommen als wichtigste Differentialdiagnosen eine proximale, spinale Muskelatrophie (SMA) oder eine progressive Muskeldystrophie (PMD) in Betracht. Im Rahmen der primären Muskelerkrankungen ist zusätzlich an eine kongenitale Myopathie zu denken, im Rahmen der neurogenen Muskelerkrankungen an eine Werdnig - Hoffmannsche Erkrankung, wenn man daran festhält, diese innerhalb der spinalen Muskelatrophien als eigenständiges Krankheitsbild zu betrachten.

Die Ursache der spinalen Muskelatrophien liegt in einer Degeneration der motorischen Vorderhornzellen, die der progessiven Muskeldystrophien in einem vererbbaren, enzymatischen Stoffwechseldefekt, der eine gestörte Trophik und in der Folge gestörte Muskelfunktion bedingt. Dennoch sind die klinischen Bilder beider Krankheiten gelegentlich sehr schwer voneinander zu unterscheiden: Im Vordergrund stehen in beiden Krankheitsgruppen Muskelschwächen und Atrophien, die je nach Schweregrad lokalisiert oder generalisiert erscheinen. Kompensatorisch finden sich Pseudohypertrophien der Waden und anderer Muskeln, die an sich als charakteristisch für die progressiven Muskeldystrophien, insbesonders vom Typ Duchenne gelten. Durch den Befall gleicher Muskeln bieten beide häufig die gleichen "typischen" motorischen Auffälligkeiten, wie z.B. rasche

Ermüdung beim Treppensteigen, Schwierigkeiten beim Aufstehen, bei dem die Kinder an sich selbst hochklettern (Gower- Zeichen), Mühe, beide Arme über die Horizontale hinaus zu erheben und einen watschelnden Gang. Die Sehnenreflexe, die bei den spinalen Muskelatrophien fehlen, können bei den progressiven Muskeldystrophien anfänglich noch erhalten sein, aber auch frühzeitig ausfallen. Schmerzphänomene und Beeinträchtigung sensibler Neurone finden sich normalerweise bei beiden nicht. Das wichtigste, klinische Hauptkriterium ist das Auftreten von faszikulären Zuckungen, durch das die Diagnose Muskeldystrophie ausgeschlossen wird. Es muß aber keinesfalls immer vorhanden sein, denn häufig werden diese Kontraktionen durch reichlich Fett- und Bindegewebsüberlagerung klinisch übersehen oder sind durch den schon abgeschlossenen Denervierungsprozeß nicht mehr beobachtbar. Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel kann man den unterschiedlichen Vererbungsmodus in Betracht ziehen, was aber, da beide Krankheiten auch sporadisch vorkommen können, nicht immer möglich ist.

Da die bisherigen Angaben nicht in jedem Fall eine sichere Diagnosestellung erlauben, werden laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Dabei gelten Messungen der Enzymaktivitäten von GOT, GPT, LDH, ALD und vorallem der CPK als brauchbare Parameter zur Feststellung einer progressiven Muskeldystrophie. Die CPK- Werte sind bei keiner anderen Krankheit so hoch wie bei der progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, wo sie bis auf den vielhundertfachen Wert der Norm ansteigen kann. Aber auch bei der juvenilen, pseudodystrophischen, spinalen Muskelatrophie kommen mäßige Erhöhungen der CPK, gelegentlich bis auf das 20- fache der Norm vor. Aldolase- Erhöhungen sind seltener. NAMBA et al. (1970) fand bei über 70 Patienten in 1/3 aller Fälle CPK- Erhöhungen, bei 1/5 Aldolase- Erhöhungen. Die Erhöhung der GOT ist nach MEADOWS et al. (1969), dabei der wenig sensibelste Indikator. Lange galten diese

Enzymerhöhungen als charakteristisch für primäre Muskelerkrankungen und wurden zuerst von TSUKAGOSHI et al. (1965, 1966), GOTO et al. (1967), GARDNER - MEDWIN et al. (1967) bei Fällen mit Kugelberg - Welanderscher Krankheit beschrieben. NAMBA (1970) stellte bei seinem Patientengut fest, daß die CPK- Erhöhungen bei Patienten mit frühkindlicher Manifestation weniger häufig sind als bei Erkrankungen im jugendlichen und Erwachsenenalter. Dies bestätigt auch MUNSAT et al. (1969) in seiner Arbeit über "Die neurogenen, kindliche Muskelatrophie mit verlängerter Lebensdauer", der bei keinem seiner 24 Patienten GOT-, GPT-, Aldolase- oder CPK- Erhöhungen nachweisen konnte.
Wichtig ist der Zeitpunkt der Enzymbestimmung, da bei Beginn beider Krankheitsgruppen diese Werte gewöhnlich höher liegen als in späteren Stadien, in denen der Muskelumbau schon weitgehend vollzogen ist und die Werte zur Norm hin abfallen können. Fehlende Enzymerhöhungen können diesen Ergebnissen zufolge offensichtlich nicht zur Ausschlußdiagnostik einer spinalen Muskelatrophie oder progressiven Muskeldystrophie verwendet werden, sondern nur übermäßige Erhöhungen als Bestätigung einer progressiven Muskeldystrophie angesehen werden.

Als eine der wichtigsten Methoden, um neurogene von primär myogenen Muskelschädigungen zu differenzieren, gilt das Elektromyogramm (EMG). Als typisch neurogenes Muster zählt ein im EMG, auch bei voller Kraftentfaltung, stark gelichtetes Erregungsmuster und Einzelpotentiale mit verlängerter Dauer und hoher Amplitude (sog. Riesenpotentiale); pathologische Spontanaktivität in Form von fibrillären Zuckungen und positiven Denervationspotentialen. Die Riesenpotentiale sind dabei Ausdruck der kollateralen Reinnervation. Demgegenüber findet sich ein typisches Myopathiemuster mit dichtstehendem Interferenzbild, schon bei geringer Kraftentfaltung, und polyphasischem Ablauf. Die Dauer der Einzelpotentiale

ist verkürzt, ihre Amplitude erniedrigt. Allerdings gibt es auch hier Fibrillationen und positive Denervationspotentiale, die sich nicht von den neurogen bedingten unterscheiden, obwohl sie - entgegen früherer Ansichten - primär myopathisch sind. Man macht die Erniedrigung des Membranpotentials, wie es bei den Muskeldystrophien vorkommt, für diese erhöhte Erregbarkeit verantwortlich. Weiterhin kann das Interferenzmuster auch bei primären Myopathien gelichtet sein, wenn der bindegewebige Umbau der Muskulatur schon so weit fortgeschritten ist, daß die Zahl der aktivierbaren motorischen Einheiten elektromyographisch sichtbar vermindert ist. Aber auch bei den Neuropathien können sich die typisch myopathischen, verschmälerten und amplitudenerniedrigten Potentiale zeigen.

KUGELBERG (1947) hat schon festgestellt, daß das EMG bei schweren Neuropathien im frühen Stadium der Reinnervation in mancher Hinsicht identisch ist mit dem myopathischen Muster. Dies läßt sich damit erklären, daß die Reinnervation der Fasern nicht gleichzeitig erfolgt und somit zu Beginn dieses Vorganges erst eine sehr kleine Anzahl aktivierbarer Fasern zur Verfügung steht, sodaß ein polyphasisches Bild entsteht. Daraus geht hervor, daß "myopathischen Zügen im EMG durchaus neurogene Ursachen zugrunde liegen können. Umgekehrt können wichtige neurogene Zeichen wie Fibrillationspotentiale bei chronischen Denervierungsvorgängen fehlen, da die Voraussetzung, ein relativ intaktes, distales Axon mit Hyperirritabilität nicht mehr gegeben ist (ENGEL 1975). In der Literatur werden mehrere klinisch und histologisch klar diagnostizierte Fälle von spinalen Muskelatrophien beschrieben, die ungeachtet der Dauer des Prozesses ein normales EMG aufwiesen. MUNSAT (1969) berichtet zum Beispiel von einem mit drei Monaten erkrankten Mädchen, dessen EMG mit 14 Monaten eindeutig neurogene Schädigung aufwies, mit fünf Jahren aber normal erschien, obwohl sich die Symtome in der Zwischenzeit nicht gebessert hatten. Daraus ist zu

schließen, daß der EMG- Befund zu den übrigen enzymatischen, klinischen und histologischen Ergebnissen nicht immer in Beziehung gesetzt werden kann.
In manchen Fällen wird zusätzlich die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) gemessen, die allerdings für die Unterscheidung spinale Muskelatrophie oder progressive Muskeldystrophie keine relevante Größe darstellt, da sie bei beiden Krankheiten normal erwartet wird, oder aber bei der SMA auch leicht erniedrigt sein kann. Sie wird differentialdiagnostisch sinnvoll nur bei der Differenzierung der spinalen Muskelatrophie gegen andere Neuropathien wie z. B. neurale, progressive Muskelatrophie (Charcot - Marie - Tooth) eingesetzt, wo sie in der Regel extrem verlangsamt ist.

4.1.2 Bei den kongenitalen Myopathien handelt es sich um meist hereditäre Krankheiten, die auf Grund ihrer verschiedenen angeborenen Stoffwechselstörungen des Muskelgewebes einzeln eingeordnet werden können, die aber zufolge ihrer gemeinsamen klinischen Symptomatik eine geschlossene Gruppe bilden. Im Vordergrund steht in der Regel eine hochgradige Muskelhypotonie ("floppy infant") und Muskelschwäche, die meist schon seit Geburt besteht, aber gelegentlich erst in den frühen Phasen der motorischen Entwicklung deutlich werden kann. Die Muskelatonie ist generalisiert oder aber zeigt Gliedergürtelverteilung mit proximaler Betonung und ahmt so eine spinale Muskelatrophie oder eine langsam verlaufende Muskeldystrophie nach; der Verlauf ist üblicherweise nicht progredient. Die Untersuchung der Enzymwerte ist diagnostisch oft wenig hilfreich, da diese meistens normal gefunden werden, ebenso das EMG, das nur gelegentlich myopathische Veränderungen zeigt. Daraus wird deutlich, daß allein auf Grund der Klinik keine Abgrenzung gegenüber der SMA und PMD möglich ist und erst durch eine genaue Untersuchung einer Muskelbiopsie, die Diagnose kongenitale Myopathie gestellt oder ausgeschlossen werden kann.

4.1.3 Das Problem einer nosologisch genauen Definition einer Werdnig - Hoffmannschen Krankheit (WHK) wurde in der Einleitung schon erörtert. Da die Diskussion, ob sie ein von der Kugelberg-Welanderschen Erkrankung abgrenzbares Krankheitsbild darstellt, noch offen ist und bei unseren Patienten teilweise unter dieser Fragestellung eine Muskelbiopsie durchgeführt wurde, scheint es mir gerechtfertigt, eine Abgrenzung zu treffen.

Nach dem klassischen Konzept beginnt die Krankheit meistens schon mit der Geburt oder im Laufe des 1. Lebensjahres, wesentlich seltener im 2. Lebensjahr und gelegentlich auch pränatal, worauf abgeschwächte Kindsbewegungen hinweisen. In schweren Fällen ist die ausgeprägte Muskelatrophie, Hypotonie und Bewegungsarmut generalisiert oder geht symmetrisch von Beckengürtel und Oberschenkelmuskulatur aus, um dann Schultergürtel und proximale Armmuskulatur zu befallen und dann allmählich auf die Bauch-, Interkostal- und Nackenmuskulatur und schließlich auch auf die distalen Extremitäten überzugehen. Die Eigenreflexe fehlen oder schwinden frühzeitig. Die Hirnnerven sind bis auf schwere Fälle ausgespart, die sensiblen Nerven in der Regel intakt. Bulbäre Zentren sind gelegentlich mitbetroffen, was sich in Schluckbeschwerden, kläglichem Schreien und Faszikulationen der Zunge äußern kann.

Die meisten Kinder sterben im ersten Lebensjahr an wiederholten Atemwegsinfektionen auf Grund der Beteiligung der Atemmuskulatur, seltener durch bulbäre Ausfälle, oder im Laufe der ersten vier Lebensjahre; laut BRANDT (1950), von dem die größte Untersuchungsreihe stammt, zu 81 %. Bei allen übrigen Fällen, bei denen eine darüber hinausgehende Lebensdauer angegeben wird, muß die Diagnose WHK angezweifelt werden, da sie eine rapide, maligne Form einer spinalen Muskelatrophie darstellt. Für die Enzymwerte und das EMG gelten die gleichen Gesichtspunkte, wie sie schon für die KWK besprochen wurden.

Tabelle I: Zusammenstellung der histologischen Muskelveränderungen

V	IV	III	II	I	Fall
++	++	+++	+	+	atrophische Fasern
++	++	+++	++	+	Gruppenatrophie mit Kaliberschwankungen der übrigen Fasern
+	+	+	++	+++	Kaliberschwankung ohne Gruppenatrophie
++	+	++	+	o	Keilfasern
++	+	o	o	+++	zentrale Kerne
o	+	o	o	++	zentrale Kernketten
+	+	+	o	o	Faserlängsspaltung
+	+	++	++	+	Faserdegeneration
o	+	o	o	+	rundzellige Infiltrate
+	+	+	+	o	vesikuläre Kerne
+	+	+	?	o	regenerierende, basophile Fasern
o / +	o / +	o / ++	++ / +++	++ / +++	interstitieller Bindegewebs- und Fettumbau: Intrafaszikulär/ perifaszikulär

4.2 Morphologische Differentialdiagnose

Da die bisher erwähnten diagnostischen Maßnahmen nicht in jedem Fall eine eindeutige Diagnose zu liefern vermögen, wird üblicherweise eine Muskelbiopsie durchgeführt, die histologisch und elektronenmikroskopisch ausgewertet wird.

4.2.1 Lichtmikroskop

Das histologische Bild einer progressiven Muskeldystrophie ändert sich im Verlauf der Krankheit, zeigt aber im wesentlichen folgende Züge: Im frühen Stadium der Erkrankung sind, außer der beginnenden Abrundung der Fasern, die neben vielen normalen, teilweise verkleinerte oder vergrößerte Durchmesser aufweisen, und einer Zunahme der Sarkolemmkerne, keine Veränderungen zu bemerken.
Mit fortschreitendem Stadium fallen die Kaliberschwankungen immer auf; Fasern aller Größen erscheinen regellos verteilt. Daneben gibt es auch kleine Gruppen verschmälerter Fasern, die degenerative oder nekrotische Veränderungen zeigen können.
HATHAWAY et al. (1970) interpretierten sie als Territorien terminaler Gefäße und sehen die Ursache ihrer Degeneration in einer Störung der Mikrozirkulation. Wandveränderungen, wie Verdickung und mononukleäre Infiltration dieser Gefäße, scheinen diese Annahme zu unterstützen. Die Autoren betrachten diese Foci sogar als pathognostisch für diese Krankheit. Im weiteren Verlauf treten strukturelle Veränderungen der Fasern auf. Sie zeigen unter Verlust der Querstreifung Zerfall der Segmente unter granulärer, flokkulärer, hyaliner oder vakuolisierter Sarkoplasmadegeneration. Auch regenerative Phänomene, simultan mit den degenerativen, lassen sich feststellen, wie z. B. basophile Fasern mit großen, vesikulären Kernen, die meist einen bis mehrere prominente Nucleoli besitzen, Faserlängsspaltung, mißgebildete Myofibrillen, die einen Zuwachs an ribosomalem Material zeigen und Myotuben. Die Zell-

kerne lassen ebenfalls Veränderungen erkennen, indem sie teils pyknotisch zerfallen oder aber zentralwärts wandern, wo sie zu langen Kernreihen proliferieren können. Weiter kann man gelegentlich Ringbinden beobachten, deren pathologische Bedeutung aber noch bestritten wird, da sie auch im normalen Muskelgewebe vorkommen können. Entzündliche Vorgänge in Form von interstitieller Infiltration mononukleärer Zellen und Phagozytose kommen vorallem bei raschem Faserzerfall in aktiven Phasen der Degeneration vor. Die Veränderungen des Bindegewebes, die lange als besonders charakteristisch für eine Muskeldystrophie galten, bestehen zunächst in einer Proliferation des Peri- und Endomysiums und einer Zunahme des Kollagens in den faszikulären Zwischenräumen, aber auch vorallem um jede individuelle Muskelfaser. Im Laufe der Krankheit nimmt dieser Prozeß immer weiter zu, sodaß das Muskelparenchym nach und nach bindegewebig oder lipomatös ersetzt wird. Dieser Zuwachs an Fett und Bindegewebe kann als Maß für den Muskelfaserschwund gelten, da er ziemlich genau mit dem Muskelschwund korreliert. In weit fortgeschrittenen Fällen kann das Muskelgewebe schon weitgehend zu Gunsten von Fettgewebe geschwunden sein. Alle geschilderten Phänomene sind unspezifischer Natur und auch in anderen Myopathien zu finden. Einzig die von HATHAWAY et al. (1970) beschriebenen Gruppen kommen nur bei der progressiven Muskeldystrophie vor.

Das histologische Bild einer chronisch spinalen Muskelatrophie unterscheidet sich grundsätzlich von einer progressiven Muskeldystrophiedurch das Vorhandensein typisch neurogener Muskelveränderungen. Als solche gelten: gruppenförmige Atrophie, schmale Keilfasern und sogenannte Targetfasern. Die gruppenförmige Atrophie wird als wichtigstes Kriterium bei der Diagnose eines neurogen bedingten Krankheitsprozesses herangezogen. Die Gruppen atrophisierender Fasern können sich je nach Grad der Denervation auf

einzelne Faserbündel, oder auch auf ganze Faszikel erstrecken. Typischerweise ist die Querstreifung der Fasern bis in die letzten Stadien der Atrophie erhalten. Früher nahm man an, daß die Gruppen gleichartig atrophischer Fasern, denervierte motorische Einheiten repräsentieren. Dieses Konzept erwies sich aber als nicht haltbar, seitdem EDSTRÖM und KUGELBERG (1968) feststellten, daß die einzelnen Fasern einer motorischen Einheit weit zerstreut oder nur in Gruppen von 3 bis 4 Fasern auftreten. Zwar beobachtet ENGEL W. K. (1965) in den frühesten Stadien der Denervation nur kleine Felder oder einzelne atrophische Fasern, aber die großen felderförmigen Atrophien werden damit nicht erklärt. MASTAGLIA und WALTON (1969) nehmen an, daß sie zu einer abnorm großen motorischen Einheit gehören, die durch kollaterale Reinnervation benachbarter Axone entstanden ist. Die schmalen Keilfasern, die allein oder in Gruppen von zwei bis drei Fasern zwischen die normalen Fasern "eingefügt" scheinen, sind im frühen Stadium der Denervierung sichtbar und Ausdruck dafür, daß diese Fasern erst kürzlich ihre neurale Verbindung verloren haben.
Targetfasern enthalten lichtmikroskopisch sichtbare und histochemisch nachweisbare Strukturänderungen und gelten als Charakteristikum bei neurogenen Atrophien (ENGEL W. K. 1961), obwohl sie gelegentlich auch bei Polyneuritis, periodischer Paralyse und myotonischer Dystrophie demonstriert wurden (RESNICK/ENGEL 1967). Wahrscheinlich repräsentieren sie ein regeneratives Stadium auf Grund erfolgreicher Reinnervation (DUBOWITZ/ROY 1970). Neben diesen rein neurogenen Zeichen finden sich auch die gleichen myopathisch- dystrophischen Veränderungen, wie schon bei der progressiven Muskeldystrophie beschrieben. Sie wurden zuerst von WOHLFAHRT (1942) bemerkt und brachten dieser Form der Atrophia musculorum spinalis den Zusatz "pseudomyopathica" ein. Im Rahmen dieser Begleitmyopathie (MITTELBACH 1966) findet man folgende Veränderungen: variierende Faserdurchmesser, zentrale Kerne, Kernket-

ten, Faserlängsspaltung, degenerative Veränderungen in Form von hyalinem, granulärem, vakuolärem oder flokkulärem Faseruntergang, entzündliche Reaktionen wie nononukleäre Zellinfiltration und Phagozytose, regenerative Vorgänge, die sich durch Basophilie des Sarkoplasmas und große, vesikuläre Kerne mit meist prominenten Nucleoli auszeichnen und schließlich Veränderungen des interstitiellen Gewebes, die in einer Zunahme des Fettgewebes und vermehrter Kollagenproduktion bestehen. Die unterschiedlichen Faserdurchmesser reichen von ganz kleinen, atrophischen Fasern, die im Extremstadium nur noch aus leeren Sarkolemmhüllen mit vielen pyknotischen Kernen bestehen über normale, häufig abgerundete bis zu stark hypertrophischen Fasern. Die vergrößerten und normalen Muskelfasern können vereinzelt zwischen den atrophischen Fasern gefunden werden, sodaß ein gemischtes Bild, ähnlich dem der progressiven Muskeldystrophie, entstehen kann. KONDO (1969) betont demgegenüber, daß im Gegensatz zur Muskeldystrophie "die bündelweise Anordnung der atrophierten Muskelfasern noch bis ins Endstadium erhalten" ist. Diese Kaliberschwankungen lassen sich durch partielle, kollaterale Reinnervation atrophischer Fasern, kompensatorische Hypertrophie der normalen Fasern auf Grund ihrer funktionellen Überlastung und allmähliches Verschwinden denervierter Fasern erklären (DRACHMAN et al. 1967, CAZZATO 1970). Im gleichen Zusammenhang müssen die zentralen Kerne und Kernketten gesehen werden. Hielt KONDO (1969) Binnenkerne noch für ein initiales Stadium von Degeneration, so spricht ihr gehäuftes Vorkommen in leicht oder stärker hypertrophischen Fasern mit anschließend möglicher Kernproliferation zu Ketten, eher dafür, daß sie Ausdruck kompensatorisch- regenerativer Vorgänge sind DRACHMAN et al. 1967, HEENE 1970). Auch die Faserlängsspaltung, die hauptsächlich bei hypertrophierten Fasern vorkommt, ist ein Begleitsymptom kompensatorischer Hypertrophie (PEARCE and HARRIMAN 1966) und eine Möglichkeit der Regeneration. Zwar degeneriert ein Teil der abge-

spaltenen Muskelfasern, ein anderer aber zeigt Basophilie und vesikuläre Kerne als Ausdruck erhöhter Proteinsynthese. Die abnormen atrophischen Fasern mit degenerativen und nekrotischen Veränderungen können allein auf Grund ihrer Denervation erklärt werden. Bei den vergrößerten und überlasteten normalen Fasern nimmt CAZZATO (1970) an, daß eine inadäquate Faserernährung vorliegt, die sekundär zu degenerativen Veränderungen führt. Dies bestätigt die Beobachtung von BYERS and BANKER (1961), daß in den großen Fasern die Myofibrillen nicht mehr klar erkennbar sind. Dem entspricht auch die Auffassung von MUMENTHALER (1969), der die Stoffwechselstörungen in abnormen Fasern als Folge intermittierender Denervation, kollateraler Axonsprossung, erfolgreicher Reinnervation zusammen mit der Arbeitshypertrophie innervierter oder reinnervierter Fasern ansieht. Diese myopathischen Veränderungen treten bei länger bestehendem Krankheitsbild immer deutlicher hervor, jedoch besteht, wie MASTAGLIA/WALTON (1969) bei 17 Fällen benigner, jugendlicher SMA feststellt, keine genaue Korralation zur zeitlichen Dauer der klinischen Symptome. Am ausgeprägtesten fanden sie sich bei den Patienten, die die höchsten CPK- Werte aufwiesen, woraus man schließen kann, daß sie aktive Schübe der Degeneration anzeigen. Dagegen tritt die Proliferation des Bindegewebes und der allmähliche Ersatz der Muskelfasern durch Fettgewebe im Laufe des Krankheitsprozesses immer deutlicher hervor und erlauben so eine Aussage, wie chronisch bzw. wie rapide der Krankheitsverlauf ist. Die Relation Kollagen zu Fettgewebe variiert dabei von Fall zu Fall. Im Gegensatz zur PMD findet bei den Neuropathien die Bindegewebsvermehrung vor allem um die atrophischen Gruppen und innerhalb der interfaszikulären Bindegewebssepten statt. Ist der Umbau schon weit fortgeschritten, ist jedoch auch das endomysiale Bindegewebe stärker betroffen und damit, wenn keine Gruppen atrophischer Fasern mehr zu erkennen sind, eine Differenzierung beider Krankheiten praktisch unmöglich.

Das histologische Bild der malignen, infantilen, spinalen Muskelatrophie (WHK) ist dem der benignen Form nahezu gleich. Dennoch sieht DUBOWITZ (1973) einen wesentlichen Unterschied. Er betont, daß bei der rapid verlaufenden, infantilen Form keine Gruppen, sondern ganze Faszikel gleichförmig abgerundeter, atrophischer Fasern auftreten. Außerdem finden sich keine Anzeichen von Degeneration, Nekrose oder struktureller Faserveränderung. MASTAGLIA and WALTON (1969) erklären die parallele Atrophie ganzer Muskelfelder dadurch, indem sie annehmen, daß sämtliche, zugehörige Motoneurone, zur gleichen Zeit und in gleichem Maß degenerieren. Sie finden bei 9 Fällen mit Werdnig- Hoffmannscher Krankheit nur in 3 Biopsien ganz vereinzelt zentrale Kerne, jedoch keine Anzeichen von Nekrose oder Regeneration. Da alle Kinder schon von Geburt an erkrankt waren, die Muskelbiopsien aber im Alter von 4 bis 18 Monaten entnommen wurden, kann man annehmen, daß die aktuelle Denervation zeitlich schon viel früher stattgefunden hat und, da sämtliche Motoneurone in diesem Gebiet untergegangen sind, keine kollaterale Reinnervation möglich war. HEYCK und LAUDAHN (1967) führen die quantitativ geringeren myopathischen Veränderungen darauf zurück, daß ein Kind mit maligner SMA seine Muskeln nur minimal bewegt, wohingegen ein Patient mit der benignen Form, der noch umherläuft, seinen kontraktilen Apparat einem größeren, funktionellen Streß unterwirft, wodurch die Muskelfasern zur kompensatorischen Hypertrophie angeregt werden. Der bindegewebige Umbau der Muskulatur ist erwartungsgemäß noch nicht sehr ausgeprägt.

Das histologische Bild der kongenitalen Myopathien zeigt in der Regel außer den jeweils charakteristischen Strukturveränderungen innerhalb der Muskelfasern keinerlei Auffälligkeiten. Jedoch können in geringem Ausmaß auch myopathische Veränderungen, die DUBOWITZ (1973) in einem Fall von central core disease berichtet, wie Kaliberschwankungen, zentrale Kerne, degenerative Fasern und pha-

gozytotische Vorgänge vorkommen, die jedoch nie dieselbe Ausprägung annehmen, wie bei den bisher genannten Krankheiten.

4.2.2 Elektronenmikroskop

Bei der progressiven Muskeldystrophie sind, laut CULLEN und FULTHORPE (1975) die frühesten Veränderungen, die durch das Krankheitsgeschehen hervorgerufen werden, an den Mitochondrien, die an Volumen abnehmen, und am Sarkoplasma, dessen relativer Anteil in der einzelnen Faser steigt, sichtbar. Als nächster Schritt beginnen die Z- Streifen Diskontinuitäten zu zeigen und ihre senkrecht zu den Fasern verlaufende Richtung aufzugeben. Die Myofilamente verlieren ihre Verbindung untereinander und das Glykogen beginnt zu schwinden. Einige Sarkomere scheinen überdehnt und somit kontraktionsunfähig, da die A- und I- Streifen nicht mehr ineinander greifen. Die Basalmembran zeigt, bei intakter Plasmamembran, gelegentlich papilläre Ausstülpungen und Verdoppelungen. Im weiteren Verlauf erscheinen die Myofibrillen, entsprechend dem lichtmikroskopischen Faserzerfall, stellenweise verklumpt oder fehlen völlig. Die Querstreifung ist zerstört und die Z- Streifenbegrenzung unscharf. Das erweiterte Sarkoplasma enthält die inzwischen völlig degenerierten Mitochondrien, Glykogen und Fettropfen. Bei fortschreitendem Zerfall erscheint das verklumpte Myofibrillenmaterial homogen (hyaline Degeneration) und das Sarkoplasma, bis auf Mitochondrien oder Vesikel leer. Im finalen Stadium wird das inzwischen völlig strukturlose Cytoplasma von mononukleären Zellen infiltriert. Auch Regenerationsphänomene wie z. B. Satellitenzellen, werden beschrieben. Da aber die Degeneration eine konstante Rate aufweist, reicht die Regeneration nicht aus, eine stetige Abnahme an Fasern auszugleichen.

Elektronenoptisch finden sich bei den chronisch spinalen Muskelatrophien außer den schon lichtmikroskopisch erkennbaren, charak-

teristischen neurogenen Veränderungen, keine Besonderheiten gegenüber den progressiven Muskeldystrophien, sodaß die Elektronenmikroskopie für diese Differentialdiagnose nur eine ergänzende Methode darstellt. Eine systematische, elektronenmikroskopische Untersuchung der atrophischen Fasern in Fällen von Kugelberg- Welanderscher Krankheit stammt von ROTH et al. (1965). Seine Studien ergänzen MASTAGLIA/WALTON (1970), die auch in den nicht atrophisierten Fasern pathologische Veränderungen beobachten, sowie ADACHI et al. (1970), der teilweise zu widersprechenden Ergebnissen gelangt. Eine Darstellung der genauen, zeitlichen Abläufe der ultrastrukturellen Veränderungen findet sich bisher nicht, sondern vielmehr Widersprüchlichkeiten in der Literatur; nennt ADACHI et al. (197/) I- Streifen- Läsionen als früheste degenerative Veränderung vor Z- Streifenauflösung und Mitochondrienvergrößerung, so sehen MASTAGLIA/WALTON (1970) - wie bei der PMD - die Erweiterung des sarkoplasmatischen Retikulums mit Zunahme des Sarkoplasmavolumens, das Gruppen von Ribosomen enthält, Erweiterung der Tubuli und ihrer terminalen Zisternen, als initiale Veränderung bei noch völlig normal erscheinenden Myofibrillen an. Ihre Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit den Befunden am frisch denervierten Muskel im Tierexperiment. Die Veränderungen der Myofibrillen bestehen zunächst in ihrer Verkleinerung und numerischer Reduktion. Der Myofibrillenverlust erfolgt dabei hauptsächlich konzentrisch an der Peripherie beginnend und betrifft die Aktin- und Myosinfilamente. Parallel dazu schwindet auch der transversale Durchmesser der Z- Scheiben, die gleichzeitig eine longitudinale Ausdehnung, Aufhebung ihrer klaren Begrenzung (streaming), Abnahme ihrer elektronenoptischen Dichte und Zerfall erfahren können. Mit dem Myofibrillenverlust inhand wächst die Desintegration der übrigen Fibrillen, die auseinanderbrechen oder zentralwärts zusammenrücken und zu einer homogenen Masse (hyaline Degeneration) verbacken, um im terminalen Stadium schließlich völlig zu

verschwinden. Spielt sich der Verlust und die Zerstörung der Sarkomere hauptsächlich in den atrophischen Fasern ab, so findet der Prozeß, wenn auch in weit geringerem Maß, in den normal großen und vor allem hypertrophischen Fasern statt. Mit dem Verlust an Fibrillen erfolgt eine Zunahme der fibrillären Zwischenräume, in denen sich vermehrt Mitochondrien, die auch teilweise elongiert sind, aber sonst keine morphologischen Besonderheiten aufweisen, statt. ADACHI et al. (1970) beobachtet diese Vermehrung der Mitochondrien im Gegensatz zu ROTH et al. (1965) noch in späten Stadien der Atrophie, bis sie schließlich im Endstadium der Atrophie verschwinden. Die Kernveränderungen bestehen zuerst in einer Größenzunahme und deutlichem Hervortreten des Nucleolus - entsprechend der Stoffwechselsteigerung zu Beginn der Denervierung. Im weiteren Verlauf zeigt der Kern eine zunehmende Tendenz, unter Verklumpung des Chromatins zu schrumpfen, zeigt Invagination der Kernmembran und schließlich Zerfall in einzelne Fragmente. Das Sarkolemm ist meist ebenfalls Veränderungen unterworfen; dabei bleibt die Plasmamembran intakt und paßt sich dem kleiner werdenden Durchmesser der atrophischen Fasern an, sodaß die Basalmembran von der Plasmamembran getrennt wird und sich wellig aufwirft (Halskrausenbildung), sich eventuell verdoppelt oder auch verlorengeht. Im Gegensatz dazu finden MASTAGLIA and WALTON (1970) bei den nicht atrophischen Fasern, eine intakte Basalmembran bei gleichzeitig zerstörter Plasmamembran, die für die Erhöhung der CPK und Aldolase verantwortlich wäre. Als weitere Komponenten können sich Glykogeneinlagerungen, deren Menge innerhalb der atrophischen Fasern beträchtlich variieren kann, Fettropfeneinlagerungen, paranukleäre, membrangebundene Lysosomen, Lipofuszin und Myelinfiguren finden. Gelegentlich schnüren sich Satellitenzellen ab.

Die ultrastrukturellen Veränderungen bei der malignen, infantilen, spinalen Muskelatrophie entsprechen im wesentlichen den bisher ge-

nannten. Eine zusätzliche Beobachtung machen SZLIWOWSKI and DROCHMANS (1975), indem sie festellen, daß auch bei totalem Z- Streifenverlust, die Aktin- und Myosinfilamente durch ihre Seitenketten verbunden bleiben. Wichtig ist die Arbeit von FIDZIANSKA (1973), die bei ihren Werdnig- Hoffmann- Fällen Myoblasten- ähnliche Zellen mit großem Kern und sehr feinen Filamenten findet, sowie Myotuben- ähnliche Zellen, die eine um 2 bis 4 Zellen gehüllte Basalmembran besitzen, deren Destruktionsgrad je unterschiedlich sein kann. Aus der Anwesenheit dieser unreifen Zellen schließt sie auf einen embryonalen Defekt der motorischen Vorderhornzellen.

Bei den kongenitalen Myopathien ist die Elektronenmikroskopie oft die einzige Methode, die zur Diagnose führt, da ihre pathognomonischen Veränderungen, wie z. B. zentrale "cores", randständige Stäbchen ("rod bodies"), embryonale Myotuben oder Riesenmitochondrien, oft nur ultrastrukturell sichtbar werden. Einzig die "central core disease" bereitet möglicherweise differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber einer spinalen Muskelatrophie, da die "targets" und dieunstrukturierten "cores" elektronenoptisch sehr ähnlich sind und wahrscheinlich sogar eine ähnliche, neurale Basis besitzen.

4.3 Diskussion der eigenen Fälle

Fall I

Als charakteristisch und differentialdiagnostisch bedeutsam müssen zunächst folgende Punkte herausgestellt werden:

1. Der sehr frühe Beginn der Krankheit schon mit der Geburt in Form von generalisierter Hypotonie, Muskelschwäche, Apathie und anschließend verzögerter, motorischer Entwicklung.
2. Der konstante Verlauf, abgesehen von den relativen Verschlechterungen durch verschiedene Klinikaufenthalte, längere Bettlä-

gerigkeit und der mit der Pubertät erfahrenen, subjektiven Besserung.

3. Die generalisierte Muskelschwäche von Oberschenkel-, Beckengürtel-, Rücken-, Schultergürtel-, distale Arm-, Nacken- und mimische Muskulatur mit distaler Betonung der Beinmuskulatur.
4. Die Hirnnervenbeteiligung, die sich in einer Fazialisschwäche manifestiert.
5. Fast ausschließlich myopathische Züge im histologischen Bild.

Von den verschiedenen Formen einer konnatalen, generalisierten Hypotonie kommen zunächst folgende näher in Betracht:
Eine perinatale Hypoxie oder kontusionelle Hirnschädigung mit nachfolgendem, komatösem Zustand, eine kongenitale Myopathie, kongenitale Muskeldystrophie oder eine frühkindliche, spinale Muskelatrophie. Im Hinblick auf die schwere, 12 Stunden dauernde Geburt scheint eine zerebrale Affektion, mit der damals auch die anfänglichen Ernährungsschwierigkeiten und Atemstörungen erklärt wurden, wahrscheinlich, obwohl sich in der Krankengeschichte keine Hinweise auf eine spastische Phase mit Pyramidenbahnzeichen, die normalerweise auf die hypotonische folgt, finden. Neben diesen geburtstraumatischen Faktoren unterliegt diesen Symptomen, wie aus dem späteren Verlauf deutlich wird, ein myopathischer oder neurogener Grundprozeß. Die kongenitalen Myopathien, für die unter anderem der nicht progrediente Prozeß sprechen würde, scheiden aus den differentialdiagnostischen Überlegungen aus, da die ausgeprägt myopathischen, histologischen Veränderungen bei weitem das Ausmaß der lichtmikroskopisch erkennbaren Phänomene bei den kongenitalen Myopathien übersteigen. Die Frage kongenitale Muskeldystrophie oder frühkindliche, spinale Muskelatrophie läßt sich allein auf Grund der klinischen Faktoren nicht beantworten, zumal Faszikulationen fehlen. Zwar ist eine kongenitale Muskeldystrophie 3- bis 4-mal seltener als eine spinale, infantile Muskelatrophie (ZELL-

WEGER, 1966) und zeigt noch weniger häufig einen benignen Verlauf, aber der muskeldystrophische Habitus mit seinen Pseudohypertrophien und der mimischen Schwäche, die sich ungefähr bei der Hälfte dieser Kinder findet (VASELLA et al. 1966) scheint hier durchaus auf eine PMD hinzuweisen. Zu dieser gehört aber auch ein rein myopathisches, histologisches Bild, was in diesem Fall nicht gegeben ist, da sich neben den ausgeprägt myopathischen Zügen auch gruppenförmig gelagerte, atrophische Fasern finden. Auch wird die übermäßige Kollagenproduktion, die in keinem Verhältnis zum Faseruntergang steht, vermißt, was AFIFI et al.(1969) anhand eigener 6 und 30 in der Literatur veröffentlichten Fällen, als charakteristisches, morphologisches Merkmal einer kongenitalen PMD ansehen. Der über das Ausmaß einer primären Myopathie hinausgehende Denervierungsprozeß im EMG weist ebenfalls darauf hin, daß es sich um einen neurogenen Prozeß handeln muß. Daß die Muskelschwäche an den unteren Extremitäten distal betont ist und K. einen Steppergang hat, läßt auch an eine neurale Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth) denken, die aber von den distalen Extremitäten ausgeht und die übrige Muskulatur weitgehend verschont, meistens Sensibilitätsstörungen, eine stark verlangsamte NLG und häufig zerebelläre Ausfälle bietet und sich nicht vor dem 6. Lebensjahr manifestiert. Es muß sich also um eine SMA handeln, wobei der frühe Beginn, die generalisierte Muskelschwäche, die Beteiligung kranialer Nerven, eventuell auch bulbärer Zentren, wenn man die Schluckstörungen und Atemstörungen auf solche Faktoren zurückführt, an eine Werdnig- Hoffmannsche Krankheit denken lassen, jedoch der chronische, benigne Verlauf diese Diagnose ausschließt.

Fall II

Die differentialdiagnostische Frage bleibt in diesem Fall auf die proximalen, spinalen Muskelatrophien beschränkt, da das rein neurogene EMG, die Keilfasern und die Gruppen atrophischer Fasern in

der Muskelbiopsie eine Myopathie ausschließen. Dazu sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

1. Der Beginn mit 9 Monaten und Schwierigkeiten beim Laufenlernen.
2. Der zunächst rapid erscheinende Verlauf, der in letzter Zeit in eine konstante Phase übergegangen ist.
3. Die nach zwei Jahre bestehendem Krankheitsprozeß generalisierte Muskelhypotonie und Atrophie der Skelettmuskulatur der unteren Extremitäten.
4. Die degenerativen Faserveränderungen, gruppenförmige Atrophien und der ausgeprägte, pseudodystrophische Umbau.

Obwohl der Beginn im frühen Kindesalter und der schwere Befall der gesamten Muskulatur innerhalb kurzer Zeit einen malignen Verlauf im Sinne einer Werdnig- Hoffmannschen-Erkrankung vermuten lassen, sprechen die kleinen motorischen Fortschritte in letzter Zeit doch dafür, daß die Krankheit in ein stationäres Stadium gelangt ist, wobei man, zumal es sich noch um ein sehr kleines Kind handelt, keine endgültigen Aussagen über die weitere Entwicklung machen kann. Allerdings läßt sich auch der Muskelbefund nicht einer WHK zuordnen, da die großen, felderförmigen Atrophien fehlen, degenerative Phänomene und eine weit fortgeschrittene, lipomatöse Fettgewebswucherung vorhanden ist, sodaß es sich um eine eher gutartige, infantile SMA handeln muß.

Fall III

Dieser Fall bietet keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, da sein neurogener Ursprung durch einen entsprechenden Muskelbefund und ein eindeutig neurogenes EMG gesichert ist. Charakteristisch für ihn sind:

1. Der Beginn mit 1 Jahr, der bei zunächst ungestörter Motorik als Gewichtsrückstand auffiel.
2. Die bisher auf die unteren Extremitäten und den Beckengürtel

beschränkte Muskelatrophie und -Hypotonie, die nur geringe Progredienz zeigt.

3. Die Muskelbiopsie, die unter anderem gleichförmige Atrophien bis Faszikelgröße, vereinzelt Regenerations- und Degenerationsvorgänge und deutliche perifaszikuläre Kollagenproliferation bei nur mäßiger Fettgewebswucherung bietet.

Mit diesen Befunden entspricht dieser Fall bis auf die fehlenden Faszikulationen und dem sehr frühen Beginn dem von Kugelberg und Welander beschriebenen Bild einer benignen, juvenilen, spinalen Muskelatrophie.

Fall IV

Auf Grund der klinischen Daten, zumal Faszikulationen fehlen und das EMG keine pathologischen Merkmale bietet, läßt sich die Frage, ob ein primär myogener oder neurogener Prozeß vorliegt nicht entscheiden, sodaß hier die Muskelbiopsie den entscheidenden diagnostischen Hinweis für das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie liefert. Sie zeigt in diesem Fall folgende Züge:

1. Beginn mit ungefähr zwei Jahren nach normaler, motorischer Entwicklung.
2. Typische Manifestation im Beckengürtel und in proximaler Betonung auch an den unteren Extremitäten.
3. Gruppen- bis felderförmige Atrophien im histologischen Bild mit nur geringen degenerativen und regenerativen Anzeichen, perifaszikulärer Kollagenproliferation und relativ wenig Fetteinlagerung.

Als Besonderheit, die zunächst an eine Hypoplasie der Muskelfasern denken ließ, fehlten die relativen Ausweitungen der Zellmembranen. Jedoch treten diese Veränderungen des Sarkolemm nur fakultativ auf, wie ADACHI et al. (1970) bei einer 15 Jahre bestehenden Kugelberg-Welanderschen- Krankheit zeigen konnten, die elektronenmikrosko-

pisch völlig intakte Basal- und Plasmamembranen aufwies.
Auch hier spricht der Krankheitsverlauf, der nach einer anfänglichen Phase der Denervation in eine nahezu stagnierende Phase eingetreten ist, worauf die wenigen Degenerationserscheinungen und nur gelegentliche Keilfasern hinweisen, gegen eine Werdnig- Hoffmannsche Erkrankung.

Fall V

Auch hier bleibt allein auf Grund der klinischen Angaben die Differentialdiagnose offen und kann erst mit Hilfe des eindeutig neurogenen Elektromyogramms und der vorwiegend neurogenen Muskelatrophie dahingehend beantwortet werden, daß es sich um eine neural bedingte Muskelatrophie handeln muß. Sie wird charakterisiert durch:

1. Beginn mit ungefähr zwei Jahren durch Schwierigkeiten beim Laufen und Springen,
2. der sehr rasch in eine konstante, oder nur langsam progrediente Phase gerät.
3. Befall der Beckengürtelmuskulatur und der oberen und unteren Extremitäten in distaler Betonung.
4. Fast ausschließlich neurogene Merkmale, mit nur minimal pseudodystrophischem Befund im Muskelapparat.

Die distale Betonung der Muskelschwäche in Händen und Füßen läßt hier ebenfalls eine peroneale Muskelatrophie vermuten, die aber mangels NLG- Verlangsamung, fehlender Sensibilitätsstörungen und schmerzhafter Muskelcrampi und ausgeprägter Muskelschwäche im Bereich der Becken- und Oberschenkelmuskulatur, ausgeschlossen werden kann. Der Tremor in den Händen deutet an, daß der Denervierungsprozeß noch nicht abgeschlossen ist und wird auch bei anderen früh beginnenden Fällen von SMA berichtet wie z. B. von BYERS/BANKER 1961, DUBOWITZ 1964 und GARDNER-MEDWIN et al. 1967.

Die Z- Streifen- Anhäufungen sind in diesem Fall sicher ein weiterer neurogener Ausdruck denervierender Vorgänge, zumal wenn man sie wie RESNICK/ENGEL 1969 als Vorstufen der dreischichtigen targets ansieht. Unter Berücksichtigung des Verlaufs, weniger der Muskelveränderungen, die möglicherweise mit einem Werdnig- Hoffmann zu vereinbaren wären, wird klar, daß es sich um eine benigne Form einer spinalen Muskelatrophie handeln muß.

5. Schlußdiskussion

5.1 Nosologische Schlußfolgerungen auf Grund der klinischen Befunde

Wie aus der Darstellung und Diskussion der eigenen Fälle deutlich hervorgeht, ist die Nosologie der Kugelberg- Welanderschen Krankheit nicht geeignet, alle benignen, chronischen Fälle von spinaler Muskelatrophie mit Beginn im Kindesalter zu erfassen. Auch wenn die Einteilung dieser Form als juvenile SMA schon von BECKER (1966) dahingehend erweitert wurde, daß ihr Beginn zwischen 1 und 60 Jahren liegen kann, sind unser Fall I und Fall III Beispiele dafür, daß die Symptome auch schon bei der Geburt vorhanden sein, bzw. sich innerhalb des ersten Lebensjahres einstellen können. Der hauptsächliche Befall der proximalen Muskelpartien wurde von Kugelberg und Welander schon insofern modifiziert, daß sie ein allmähliches Übergehen der Muskelschwäche auch auf die distalen Muskelanteile einräumen. Dadurch könnte die proximale Schwäche etwas verdeckt werden. Jedoch gibt es, wie in unserem Fall IV und Fall V deutlich distale, bzw. distal überwiegende Muskelschwäche auch schon kurz nach Krankheitsbeginn. Auch in Fall I war die distale Akzentuierung in Form von Hackenknickfüßen schon mit 14 Monaten deutlich. MEADOWS/MARSDEN (1969a) berichten bei ihren 16 Kugelberg- Welander- Fällen von 15 Patienten mit distaler Muskelschwäche, die geringer oder gleich wie in den proximalen Extremi-

täten auftrat, gelegentlich schon mit Beginn der Erkrankung. Allerdings berichten sie in einer zweiten Arbeit (MEADOWS et al. 1969 b) von weiteren Patienten, die sich nur auf Grund der Muskelverteilung von der KWK abtrennen lassen. Es sind dies, neben Fällen mit asymmetrisch verteilten Atrophien, Fälle von chronischer SMA mit distalem, symmetrischem (entsprechend unserem Fall IV und V) oder generalisiertem Muskelbefall mit distaler Betonung (entsprechend Fall I).

Jedoch sollen auch die Gemeinsamkeiten unserer Patienten, nämlich der symmetrische Befall der Muskulatur, die stärkere Betroffenheit der unteren Körperhälfte und die proximalen Paresen der Beine betont werden, woraus hervorgeht, daß sie zu einer Gruppe gehören und als proximale, chronische SMA zusammengefaßt werden können. Wir befinden uns hier in Übereinstimmung mit VAN WIJNGAARDEN et al. (1973), die 32 Patienten mit benigner, infantiler SMA vorstellt, bei denen sie folgende Muskelverteilung findet: In jedem Fall waren die proximalen Muskeln betroffen, bei Schultergürtel- und Beckengürtelbefall, waren beide gleich oder der Beckengürtel stärker betroffen, bei zusätzlicher, distaler Muskelschwäche (in 27 Fällen), war sie in den unteren Extremitäten stärker ausgeprägt. Die Autoren schließen in Übereinstimmung mit NAMBA et al. (1970), daß sich die Krankheit im allgemeinen schwerer in der unteren Körperhälfte darstellt.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Beteiligung der Hirnnerven, die in unserem Fall I gefunden wurde und die an sich nicht mit einer Atrophia spinalis als Erkrankung der motorischen Vorderhornzellen zu vereinbaren ist. Daß keine strikte Beschränkung auf das spinale Niveau gegeben ist, wird schon dadurch deutlich, daß die Faszikulationen der Zunge nur auf Grund einer bulbären Beteiligung zustandekommen können. Neben diesem Symptom ist das zweithäufigste, das eine Hirnnervenbeteiligung anzeigt, eine Schwäche der mimischen Muskulatur, wie MEADOWS and MARSDEN (1969 a) in acht

ihrer Fälle zeigen. Auch NAMBA et al. (1970) findet bei 30 % von 249 Patienten mit chronisch, proximaler SMS Hirnnervensymptomatik, die am häufigsten in der Gruppe mit Beginn in früher Kindheit erschien. Ebenso beobachtet DUBOWITZ (1964) bei 5 von 12 Patienten mit, innerhalb der ersten 2 Lebensjahre begonnener, benigner SMA, mimische Schwäche.

Wie unsere Patienten deutlich zeigen, muß die Kugelberg-Welandersche Krankheit, als nosologischer Begriff gegenüber der bisherigen eng gefaßten Definition stark erweitert werden, woraus sich die prinzipielle Frage ergibt, ob dieser Begriff nicht zu Gunsten einer allgemeineren Bezeichnung fallen gelassen werden sollte. ZELLWEGER (1972), der eine klinische Unterteilung auf Grund der fließenden Übergänge ablehnt und nur noch von proximalen, spinalen Muskelatrophien spricht, scheint mir allerdings der Tatsache, daß sich die malignen Formen der SMA, abgesehen vom unterschiedlichen Verlauf auch im histologischen Bild von den benignen Formen abgrenzen lassen, nicht Beachtung zu schenken. Dagegen schlägt er eine Unterteilung auf Grund genetischer Kriterien vor, die aber nur in Fällen mit positiver Familienanamnese verwendet werden kann und deshalb für unsere fünf, sporadischen Fälle entfallen muß. Mir scheint der, auch von WIJNGAARDEN et al. (1973) verwendete Term.: benigne, infantile, spinale Muskelatrophie unseren Fällen am ehesten gerecht zu werden. Denn er ist weit genug, ihre klinischen Ähnlichkeiten entsprechend zu berücksichtigen, trennt sie aber auch von der malignen, infantilen SMA ab, die, wie auch PEARN et al. (1973) in einer statistischen Arbeit mit Hilfe von Geschwisterkorrelationen darlegen, eine von den gutartigen Formen abgrenzbare, homogenetische Einheit bildet. Jedoch kann die benigne, infantile SMA ebenso zeitig manifestiert werden.

5.2 Nosologische Schlußfolgerungen auf Grund der morphologischen Befunde

Im Vergleich der morphologischen Befunde untereinander fällt zunächst auf, daß der Grad der pathologischen Veränderungen nicht allein von der zeitlichen Dauer bestimmt sein kann. So findet sich in Fall II, bei zwei Jahre bestehender Krankheit, in der Muskelbiopsie ein ausgeprägt myopathisches Bild, bei dem inmitten großer Mengen von vorwiegend Fett-, aber auch Bindegewebe nur noch wenige Muskelfasern gesehen werden können. Es unterscheidet sich dabei nicht wesentlich von Fall I mit 16-jähriger Krankheitsdauer. Bei ungefähr gleich ausgeprägtem muskeldystrophischen Veränderungen tritt bei diesem die Gruppenatrophie allerdings noch weiter in den Hintergrund und findet, wie das Fehlen von Keilfasern anzeigt, keine aktuelle Denervation statt. Obwohl der dystrophische Umbau sicher als Maß für die Heftigkeit, mit der der Denervationsprozeß vor sich geht, gelten kann - dafür spricht die in Fall II besonders deutliche Kongruenz der pathologischen Befunde mit der Schwere des klinischen Bildes - müssen auch noch andere Faktoren verantwortlich gemacht werden. Möglicherweise spielt das Geschlecht hier eine Rolle, da unsere beiden weiblichen Patienten, obwohl sie zum Zeitpunkt der Muskelbiopsie 3 1/2 bis 4 Jahre klinisch auffällig waren nur ganz geringe, perimysiale Bindegewebsprofileration und Fettgewebswucherung zeigen. Sie unterscheiden sich damit auffallend von unseren männlichen Patienten, die bis auf Fall I eine wesentlich kürzere Krankengeschichte bis zur bioptischen Muskelentnahme aufweisen. Unsere Beobachtungen decken sich damit mit denen von DUBOWITZ (1964) und FURKAWA et al. (1968), die ebenfalls feststellen, daß Männer in der Regel schwerer erkranken, was allerdings von anderen Autoren (KUGELBERG - Welander, 1956 und GARDNER - MEDWIN 1967) bezweifelt wird. Vielleicht spielen aber auch genetische Faktoren mit, die auch das individuell verschiedene Verhältnis Kollagen- zu Fettgewebsproliferation bedingen könnten.

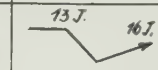
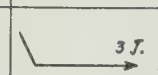
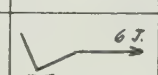
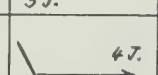
Fall	Geschlecht	Manifestations-alter	Verlauf	Gehen	Verteilung der Muskel-schwäche	Besonderheiten
I K. V. 28. 2. 1958	m.	Geburt		mit Hilfe	generalisiert untere E. > obere E. distal > proximal	Hirnnerven-beteiligung
II D. U. 17. 9.1972	m.	9 Mon.		mit Hilfe	untere E. > obere E. proximal > distal	
III Ch. A. G. 9.11.1972	m.	1 Jahr		+	untere E. > obere E. proximal > distal	
IV M. P. 25. 1.1968	w.	2 Jhr.		+ (kurze Strecken)	untere E. proximal > distal	
V E. A. 14. 6.1966	w.	2 Jhr.		+	untere E. > obere E. distal > proximal	Tremor in den Händen

Tabelle II: Zusammenstellung einiger anamnestischer und klinischer Daten

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden fünf Patienten im Alter von 2 3/4 bis 16 1/3 Jahren (zum Zeitpunkt der Muskelentnahme) vorgestellt, deren Biopsien licht- und elektronenmikroskopisch untersucht wurden. In jedem einzelnen Fall wurden Anamnese, klinisch-neurologische Befunde, laborchemische Ergebnisse, Elektromyogramme und morphologische Befunde dargestellt, aus denen die Diagnose spinale Muskelatrophie Typus Kugelberg- Welander abgeleitet wurde. Da in keinem Fall das einzige klinische Unterscheidungsmerkmal einer spinalen von einer primär myogenen Muskelatrophie, nämlich faszikuläre Zuckungen, beobachtet werden konnte, wurde gezeigt, inwieweit laborchemische Werte und elektromyographische Auswertungen bei der Entscheidung, ob ein neurogener oder myogener Prozeß vorliegt, verwendet werden können. Neben der progressiven Muskeldystrophie wurden als weitere, klinisch nicht ohne weiteres unterscheidbare Differentialdiagnose die kongenitalen Myopathien angesprochen. Unter den möglichen neurogenen Prozessen wurde der Morbus Werdnig- Hoffmann als eigenständige Krankheit abgehandelt und für die distal betonten Formen der Muskelschwäche die peroneale Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth) erörtert. In einer morphologischen Darstellung der progressiven Muskeldystrophie, spinalen Muskelatrophie, Typ Kugelberg-Welander, kongenitalen Myopathien und Werdnig- Hoffmannscher Krankheit wurden die entscheidenden differentialdiagnostischen Unterschiede herausgearbeitet. Anhand dieser klinischen und morphologischen Kriterien wurden charakteristische Merkmale der eigenen Fälle hervorgehoben, untereinander verglichen und auf Grund der bestehenden Unterschiede in der Krankheitsgruppe vorgeschlagen, sie allgemeiner als benigne, infantile, spinale Muskelatrophien zu bezeichnen und als solche von der malignen, infantilen, spinalen Muskelatrophie (Werdnig- Hoffmannscher Krankheit) abzugrenzen, obwohl sie sich wie diese schon

bei der Geburt manifestieren kann. Auf Grund der morphologischen Unterschiede unter den eigenen Fällen können die begleitmyopathischen Veränderungen nicht als ausschließlicher Ausdruck der Dauer des bestehenden Krankheitsprozesses angesehen werden; stattdessen wurden geschlechtsspezifische oder möglicherweise genetische Faktoren für die bestehenden Unterschiede verantwortlich gemacht.

7. Literaturverzeichnis

ADACHI, M., TORII, J., SHER, J., RATINOFF, E., ARONSON, S. M., LAPOUSKY, A.: Ultrastructural and histochemical features of skeletal muscle in the Wohlfahrt- Kugelberg- Welander- Syndrome.
J. neurol. Sci. 13, 13-25, 1971.

AFIFI, H., ZELLWEGER, H., Mc CORMICK, W. F., MERGNER, W.: Congenital muscular dystrophy: light and electron observations.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 32, 273-280, 1969.

BECKER, P. E.: Krankheiten mit hauptsächlicher Beteiligung von Pyramidenbahn, Vorderhorn und bulbären Kernen.
Humangenetik V/1, 314, Thieme Verlag, Stuttgart, 1966

BECKER, P. E.: Humangenetik.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.

BOURNE, G. H.: The structure and function of muscle. Volume IV, Pharmacology and disease.
Academic Press, New York - London, 1973.

BRADLEY, W. G., HUDGSON, P., LARSON, P. F., PAPAPETROPOULOS,T.A., JENKINSON, M.: Structural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 35, 451-455, 1972.

BYERS, R. K., BARKER, B. Q.: Infantile muscular atrophy.
Arch. Neurol. 5, 140-164, 1961.

COTTON, J. B.: L´amyotrophie neurogène pseudomyopathique.
Thèse, Lyon, 1965.

DRACHMAN, D. B., MURPHY, S. R., NIGAM, M. P., HILLS, J. R.: "Myopathic" changes in chronically denervated muscle.
Arch. Neurol. (Chic.), 16, 14-24, 1967.

DUBOWITZ, V.: Infantile muscular atrophy, a prospective study with particular reference to a slowly progressive variety.
Brain, 87, 707-718, 1964.

DUBOWITZ, V., BROOKE, M. H., NEVILEE, H. E.: Muscle biopsy:
A modern approach.
Volume 2 in the Series: Major problems in Neurology.
WALTON, J. N., Editor.
W. B. Saunders Company Ltd., 1973.

DUNNE, P. B., CHUTORIAN, A. M.: The relationship betwen infantile and juvenile spinal muscular atrophy.
Neurol. 16, 306, 1966.

EMERY, A. E. H.: The nosology of the spinal muscular atrophy.
J. med. Gen. 8, 481-493, 1971.

ENGEL, W. K.: Diseases of the neuromuscular junction and muscle in: ADAMS, C. W. M. (ed.): Neurohistochemistry.
Elsevier, Amsterdam, p. 622, 1965.

ENGEL, W. K.: Brief, small abundandt motorunit action potentials.
Neurol. 25, 173-176, 1975.

FIDZIANSKA, A.: Ultrastructural changes in spinal muscular atrophy - Werdnig- Hoffmann's disease.
Acta neuropath. 27, 247-256, 1974.

FRIED, K., EMERY, A. E. H.: Spinal muscular atrophy type II.
Clinical Genet. 2, 203-209, 1971.

FURUKAWA, T., NAKAO, K., SUGITA, H., TSUKAGOSHI, H.: Kugelberg-Welander- disease with particular reference to sex influenced manifestations.
Arch. Neurol. 19, 156-162, 1968.

FURKAWA, T., TSUKAGOSHI, H., SUGITA, H., TOYOKURA, Y.: Neurogenic muscular atrophy simulating facioscapulo- humeral muscular dystrophy.
J. neurol. Sci. 9, 389-397, 1969.

GAMSTORP, J.: Progressive spinal muscular atrophy with onset in infancy or early childhood.
ACTA paed. 56, 408-423, 1967.

GARDNER - MEDWIN, D., HUDGSON, P., WALTON, J. N.: Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence.
J. neurol. sci. 5, 121-158, 1967.

HAUSMANOWA - PETRUSEWICZ, J.: Infantile and juvenile spinal muscular atrophy in: WALTON, J. N., CANAL, N., SCARLATO, G. (eds): Muscle diseases.
Exc. Med. Int. Congr. Series, No. 199, Amsterdam,1970.

HATHAWAY, P. W., ENGEL, W. K., ZELLWEGER, J.: Experimental myopathy after microarterial embolization.
Arch. Neurol. 22, 365, 1970.

HEENE, R.: Histol- histochem. Untersuchung zur Typologie der Muskelveränderungen bei Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica (Wohlfahrt- Kugelberg- Welander).
Z. Neurol. 198, 291-304, 1970.

HETNARSKA, L., PROT, J., SAWICKA, E.: Creatine phosphokinase activity in spinal muscular atrophy.
J. neurol. Sci. 6, 262-267, 1968.

HEYCK, H., LAUDAHN, G.: Muscle and serum enzymes in muscular dystrophy and neurogenic muscular atrophy. A comparative study.
Exc. Med. Int. Congr. Series, No. 147, 232-240, 1967.

HOPF, H. C., LUDIN, H. P.: Differentialdiagnose "primärer" und "sekundärer" Myopathien nach dem Elektromyogramm.
DMW 96, 1643-1649, 1971.

KONDO, K.: Beitrag zur pseudodystrophischen Natur der Amyotrophie bei der Wohlfahrt- Kugelberg- Welanderschen Krankheit.
Acta neuropath. 13, 29-42, 1969.

KUGELBERG, E.: Electromyogramm in muscular disorders.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 10, 122-133, 1947.

KUGELBERG, E., WELANDER, L.: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy.
Arch. Neurol. Psych. 75, 500-509, 1956.

MARSHALL, A., DUCHEN, L. W.: Sensory system involvement in infantile spinal muscular atrophy.
J. neurol. Sci. 26, 349-359, 1975.

MASTAGLIA, F. L., WALTON, J. N.: Histological and histochemical changes in sceletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg- Welander- Syndrome).
J. neurol. Sci. 12, 15-44, 1971.

MASTAGLIA, F. L., WALTON, J. N.: An e. m. study of sceletal muscle from cases of the Kugelberg- Welander- Syndrome.
Acta neuropath. 17, 201-219, 1971.

MEADOWS, J. C., MARSDEN, C. D.: A distal form of chronic spinal muscular atrophy.
Neurol. 19, 53-59, 1966.

MEADOWS, J. C., MARSDEN, C. D., HARRIMAN, D. G. F.: Chronic spinal muscular atrophy in adult. Part. I, II.
J. neurol. Sci. 9, 527-550; 551-566, 1969.

MITTELBACH, F.: Die Begleitmyopathie bei neurogenen Atrophien.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1966.

MUMENTHALER, M.: Myopathy in Neuropathy. In WALTON, J. N., CANAL, N., SCARLATO, G. (eds.): Muscle diseases. Procedings of an International Congress, Milan, 19. - 21. May, 1969.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.

MUNSAT, TH. L., WOODS, R., FOWLER, W., PEARSON, C. M.: Neurogenic muscular atrophy of infancy with prolonged survival. The variable course of Werdnig- Hoffmann disease.
Brain, 92, 9-24, 1969.

NAMBA, T., ABERFELD, D. C., GROB, D.: Chronic Proximal Spinal Muscular Atrophy.
J. neurol. Sci. 11, 401-423, 1970.

NIEVES, G. M., CASTELLO, J. C.: Pathological findings in Werdnig-Hoffmann's Disease, with special remarks on diencephalic lesions.
Europ. Neurol. 3, 231-240, 1970.

PEARN, J. H., CARTER, C. O., WILSON, J.: The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy.
Brain, 96, 463-470, 1973.

PROT, J., SAWICKA, E.: Intra familial variability in spinal muscular atrophy.
Polish. Med. J. 8, 1165-1169, 1969.

RESNICK, J. S., ENGEL, W. K.: Target fibers: Structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscle disease and fiber types.
Exc. Med. Int. Congr. Series, No. 147, 255-265, 1967.

ROTH, G. R., GRAZIANI, R. D., TERRA, SCHEINBERG, L. C.: Muscle fine structure in the Kugelberg- Welander syndrome. (Chronic spinal muscular atrophy).
J. Neuropath. Exp. Neurol. 24, 444-454, 1965.

ROY, S., DUBOWITZ, V., WOLMAN, L.: Ultrastructure of muscle in Infantile Spinal muscular atrophy.
J. neurol. Sci. 12, 219-232, 1971.

SCARLATO, G., CORNELIO, T.: Histochemical correlations in some neuromuscular disorders. In WALTON, J. N., CANAL, N., SCARLATO, G. (eds.): Muscle diseases. Proceedings of an International Congress, Milan 19. - 21. May 1969 Exc. Med. Int. Congr. Series, No. 199, p. 33, 1970.

SCHOTLAND, D. L.: An electronmicroscopic study of target fibers, target-like fibers and related abnormalities in human muscle.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 28, 214-228, 1969.

SZLIWOWSKI, H. B., DROCHMANS, P.: Ultrastructural aspects of muscle and nerve in Werdnig- Hoffmann disease.
Acta neuropath. 31, 281-296, 1975.

VAN HAELST, U.: An electronmicroscopic study of muscle in Werdnig-Hoffmann's disease.
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 351, 291-305, 1970.

WIJNGARDEN, V., BETHLEM, G. K.: Benign infantile spinal muscular atrophy.
Brain, 96, 163-170, 1973.

WOHLFAHRT, G.: Zwei Fälle von Dystrophia musculorum progressiva mit fibrillären Zuckungen und atypischem Muskelbefund. Ein Beitrag zur Frage des Vorkommens von Übergangsformen zwischen progressiver Muskeldystrophie und neuraler progressiver Muskelatrophie.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 153, 189-204, 1942.

WOHLFAHRT, G., FEX, J., ELIASSON, S.: Hereditary proximal spinal muscular atrophy- a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy.
Acta psychiat. scand. 30, 395, 1955.

ZELLWEGER, H.: Myopathien im Kindesalter. In: Päd. Fortbildungskurse für die Praxis. Ed. E. Rossi. 18, 105- 138, Karger, Basel - New York, 1966.

ZELLWEGER, H. F.: Über die proximalen, spinalen Muskelatrophien. Neuropädiatrie, 3, 327, 338, 1972.

ZELLWEGER, H., SCHNEIDER, H., SCHULDT, D. R.: A new genetic variant of spinal muscular atrophy. Neurol. 19, 865, 1969.

Lebenslauf

Am 22. 1. 1951 wurde ich, Margot Gubisch, als zweites Kind des Prokuristen Anton Gubisch und seiner Ehefrau Milli geb. Wörrle, in Rottweil geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Rottweil wechselte ich auf das humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium über, an dem ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Oktober 1969 nahm ich an der Universität Tübingen das Studium der Psychologie auf. Hierin legte ich nach fünf Semestern das Vordiplom mit sehr gutem Erfolg ab.

In dieser Zeit wurde ich in das Cusanuswerk, Bischöfliche Studienförderung, aufgenommen.

Für das Sommersemester 1972 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen im Fach Medizin und legte im Frühjahr 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach weiteren zwei Semestern die ärztliche Vorprüfung ab.

Den klinischen Abschnitt meines Studiums begann ich in Wien, kehrte aber nach einem Semester nach Tübingen zurück und bestand danach im August 1975 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Nach weiteren vier klinischen Semestern absolvierte ich den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. Anschließend nahm ich im Oktober 1977 mein Praktisches Jahr im Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen in Bad Cannstatt auf, wo ich am 23. 10. 1978 mein Studium mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Ausbildung beendete.